

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

N°
321

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

LEVI Jean-Pierre
INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

né le 25 Décembre 1925 à CHARENTON (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 1960

Les Adénomes Langerhansiens
(à l'exclusion des tumeurs malignes)
à propos de 6 observations

Président : M. Lucien LEGER, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

LEVI Jean-Pierre

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

né le 25 Décembre 1925 à CHARENTON (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 1960

Les Adénomes Langerhansiens
(à l'exclusion des tumeurs malignes)
à propos de 6 observations

Président : M. Lucien LEGER, Professeur



MM. aubin (A.), Bénard (H.); Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejour (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon, (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel).	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy).	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon SICARD (A.)
	(Cochin QUENU (J.)
	(Hôtel-Dieu MENEGAUX (G.)
	(Saint-Antoine GOSSET (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	(Salpêtrière MOULONGUET (P.)
	(Enfants-Malades). FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin) :	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne).	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	(Broussais GENNES (L. de)
	(Cochin JUSTIN-BESANCON (L.)
	(Hôtel-Dieu BARIETY (M.)
	(Lariboisière SOULIE (P.)
	(Pitié DREYFUS (G.)
	(St-Antoine KOURILSKY (R.)

MM.

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
(Baudelocque	N...
(Port-Royal	VARANGOT (J.)
(Tarnier	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	MICHAUX (L.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	LELONG (M.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	FEY (B.)
Clinique urologique (Cochin)	DJOURNO (A.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	GIROUD (A.)
Embryologie	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	VERNE (J.)
Histologie	DEPARIS (M.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	TURPIN (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	JOANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive	DESOLLE (H.)
Médecine du Travail	PIEDELIEVRE
Médecine légale	GALLIARD (H.)
Parasitologie	COUVELAIRE (J.)
Pathologie chirurgicale	LAVIER (G.)
Pathologie exotique	LENEGRE (J.)
Pathologie expérimentale et comparée	
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (Chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	BOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

.../

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRE DE
CONFERENCES - AGREGES.

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL (D.) (COUINAUD (C.) (OLIVIER (G.))	Orthopédie . . .	(JUDET (R.) (RAMADIER (J.))
Anatomie pathologique . . .	(Gauthier-Villars (Mlle P.)pr. s.ch. (BUSSE (F.) (GOUYGOU (Ch.) (ORCEL (L.) (PAILLAS (J.))	Oto-rhino- Laryngologie . . .	DEBAIN (J.) BRUMPT (L.C.), pr.s.ch. CHABAUD (A.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)		(BARCAT (J.) (BINET (J.-P.) (CAUCHOIX (J.) (CHATELIN (D.-L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GERMAIN (A.) (LAURENCE (G.) (agr. per. (LORTAT-JACOB (J.-I.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.))
Bactériologie	(NEVOT (A.)pr.s.ch. (BARBIER (P.) (CHRISTOL (D.) (TOURNIER (P.))	Pathologie chirurgicale. . .	
Biochimie médicale	(DESGREZ (P.), (pr.s.ch. (POLONOSKI (J.), (m. conf. (SCHAPIRA (G.), (m. conf.		
Biologie médicale	BOURLIERE (F.), m. conf.		
Carcinologie	(DENOIX (P.) (MATHE (G.))		
Dermato-Syphiligraphie.	DUPERRAT (B.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.) (CROSNIER (J.) (HARTMANN (L.) (LOEPER (J.) (MAURICE (J.) (PLAS (F.) (RICHE (G.))
Electro-Radiologie . . .	LEDOUX-LEBARD (G.)		
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)		
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G.) (DAUSSET (J.) (COUJARD (R.)pr.s.ch. (MAROIS (M.) (RACADOT (J.))		
Histologie			
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène	(BOYER (J.),pr.s.ch. (CORRE-HURST (Mme L.))		
Maladies infectieuses . .	(BASTIN (R.) (DUPONT (VI))		

	MM.		MM.
	(DEROBERT (L.)), pr.s.ch.		(AUSSANNAIRE (M.
Médecine légale . . .	(HADENBUE (A.))		(BOUR (H.))
	(FOURNIER (E.))		(BOUVIER (J.))
	(GUENIOT (M.))		(BOUVRAIN (Y.))
Médecine du travail.	ALBAHARY (C.)		(BRICAIRE (H.))
Neuro-chirurgie . . .	DAVID (M.)		(BRISSAUD (H.))
Neurologie	LHERMITTE (F.)		(BROCARD (H.))
	(GRANJON (A.))		(BUGE (A.))
	(HERVET (E.))		(CASTAIGNE(P.)), m
	(LE LORIER (G.))		(conf.
Obstétrique	(MORIN (P.))	Pathologie médicale.	(CATINAT (J.))
	(MUSSET (R.))		(CONTAMIN (F.))
	(ROBEY (M.))		(COURY (C.))
	(THOYER-ROZAT (J.))		(FREZAL (J.))
			(HOUSSET (E.))
Ophtalmologie	(BREGEAT (P.))		(LAROCHE (Cl.))
	(SARAUX (H.))		(LESOBRE (R.))
	(JOSEPH (R.))		(MACREZ (C.))
	(MANDE (R.))		(NICK (J.))
Pédiatrie-Puéri-	(MOZZICONACCI (P.))		(PEQUIGNOT (H.)),
culture	(POLONOVSKI (C.))		(m. conf
	(ROSSIER (A.))		(ROYER (P.))
		Pneumo phtisiologie	(WOLFROMM (R.))
Pharmacologie	(LEVY (Mlle J)), pr.s.ch.	Psychiatrie	(KREIS (B.))
	(BOISSIER (J.))	Psychiatrie infantile	(PICHOT (P.))
	(LECHAT (P.))	Rhumatologie	(DUCHE (D.))
			(DELBARRE (F.))
Physiologie	(PARROT (J.)), pr.s.ch.		(CERNEA (P.))
	(DEJOURS (P.))	Stomatologie	(CHAPUT (Mme A.))
			(m.c.agr.
Physique médicale .	GOUGEROT (L.), m.conf.		(GRELLET (M.))
		Thérapeutique	(CHASSAGNE (P.))
			(LAMOTTE (M.))
		Urologie	(QUENU (L.))

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE
CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.		MM.
	(ABOULKER (P.))	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A.))	rhumatologique . .	SEZE (S. de)
	(HUGUIER (J.))		(GRASSET (J.))
Clinique	(LEGER (L.))		(LEPAGE (F.))
chirurgicale .	(OLIVIER (C.))	Clinique obstétricale	(MAYER (M.))
	(PADOVANI (P.))		(MERGER (R.))
	(POILLEUX (F.))		(RAVINA (J.))
	(ROUX (M.))		
	(VERNE (J.-M.))	Clinique	(DESVIGNES (P.))
		ophtalmologique.	(OFFRET (G.))

MM.

MM.

	(HAGUENEAU (J.), pr.s.ch.	
	(BOUDIN (G.)	Clinique oto-rhino-
	(CONTE (M.)	laryngologique . . . MADURO (R.)
	(DOMART (A.)	
Clinique médicale .	(MILLIEZ (P.)	Clinique pédiatrique
	(PERRAULT (M.)	et puériculture . . . LAPLANE (R.)
	(RAMBERT (P.)	
	(THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique BARUK (H.)
	(RURIAF (J.)	Clinique urologique . . KUSS (R.)

IV. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES.

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.
Secrétaire général de la Faculté . .	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle HURE (A.)
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque,	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	(Mme CONTET (J.), Mlle LAURENT (H.) (LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

A la mémoire de mon Père,

Puisse sa mort ne pas avoir été vaine.

A ma Mère,

A ma Femme, en remerciement de sa précieuse
collaboration.

A mon Maître,

Le Professeur Lucien LEGER

Ce travail sera un modeste témoignage
de ma reconnaissance pour un semestre
riche d'enseignement et pour le choix
de ce sujet passionnant dont il m'a
procuré l'essentiel et dont il m'a
fait l'honneur d'accepter la présidence.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Externat :

Docteur L. AUROUSSEAU
Professeur R. KOURILSKY
Docteur J. WEILL
Professeur P. MOLLARET
Professeur M. MOUQUIN
Professeur J. HAGUENAU

Internat de la Seine :

Professeur Agrégé P.F. DENOIX
Docteur FAUVET

Externat en premier de Paris :

Docteur R. BERNARD
Docteur J. MICHON
Docteur M. THALHEIMER

Internat de Paris :

Docteur M. THALHEIMER,

auquel je garde une reconnaissance
particulière.

Docteur P. LANCE,

qui m'a initié à l'orthopédie
infantile.

Docteur L. AUROUSSEAU,

dont l'affectueuse estime m'a
beaucoup aidé.

Docteur P. PADOVANI,

chez qui j'ai compris que le bon sens
est une qualité inégalable.

Docteur R. LEIBOVICI,

Professeur Agrégé C. COUINAUD,

riche d'enseignement.

Professeur H. REDON,

qui m'a fait comprendre que, plus que
tout autre, le traitement carcinolo-
gique doit être à la fois logique et
humain.

LES ADENOMES LANGERHANSIENS

=====

(à l'exclusion des tumeurs malignes)

A PROPOS DE 6 OBSERVATIONS

- HISTORIQUE -

Le premier cas de tumeur pancréatique décrit comme étant un adénome insulaire est celui de Nicholls en 1902, découverte fortuite d'autopsie de même que les deux cas signalés par Morse en 1908.

Dès le début du siècle Sobolew et Herxheimer ont découvert au cours de travaux histologiques sur des pancréas de diabétiques des hypertrophies ou hyperplasies langerhansiennes. Mais le premier Mc Callum en 1907 signale dans des circonstances identiques un véritable adénome.

Il semble que ce soit Harris qui en 1924 ait rapporté certains cas d'hyperinsulinisme aux îlots de Langerhans.

En 1929 H. Schneider, dans sa thèse, relève dans la littérature 15 cas, trouvailles d'autopsies.

Le premier cas opéré avec succès est celui de Graham en 1929, rapporté par Howland, Campbell, Malby et Robinson.

En 1931 Carr, Parker, Grove, Fisher et Larimore publient également une guérison par exérèse d'un adénome à cellules B.

Whipple et Frantz en 1935 à propos de six cas personnels, retrouvent dans la littérature vingt cinq cas.

Trois ans plus tard, en 1938, Whipple étudiant les 36 cas d'hyperglycémie publiés jusqu'alors dénombre 43 adénomes et 13 carcinomes.

Sendrail en 1948 relève 49 adénomes : 34 américains et 8 allemands.

Mallet-Guy et Maillet en 1944 retrouvent 67 tumeurs opérées se répartissant en 50 adénomes, 17 carcinomes.

La même année Whipple dénombre 106 adénomes bénins et 28 suspects de malignité.

En 1950, Howard, Moss et Roads dans un très important travail de revue générale colligent 398 cas mondiaux de tumeurs langerhansiennes, comptant 313 adénomes bénins et 48 adénomes suspects contre 37 carcinomes, fonctionnels ou non fonctionnels.

Depuis, de nombreux cas se sont ajoutés à cette liste, et si Frantz relève depuis cette dernière revue 81 nouvelles tumeurs fonctionnelles sans métastase et 12 malignes avec métastases, pour notre part nous avons noté un total de 185 adénomes bénins ou suspects, non rapportés en 1950 par Howard et Coll. Parmi eux nous avons noté une trentaine de fois avec certitude l'absence d'hyperfonctionnement. Parmi les 150 restant il nous semble peu probable que près de la moitié soient non fonctionnels.

Parmi les cas publiés depuis 1950 nous signalerons les 24 cas de tumeurs pancréatiques langerhansiennes, le plus souvent non secrétantes, associées à des ulcères peptiques, association errigée au rang de syndrome par Zollinger et Ellison en 1955.

.../

En ce qui concerne les publications françaises, si le premier cas d'hypoglycémie par hyperinsulinisme revient à Sendrail et Planques en 1927, le premier cas d'adénome est celui de Hamant de Nancy, relaté dans la thèse de Bergeron en 1943.

Puis vinrent les cas de Fontaine, Weill et Mandel (triple), de Metivet et Escalier, de Dechaume et Vadron en 1948, de Boudier, Castaigne, Bertrand et Leger en 1950, de Broq et Layani, ainsi que les 4 cas de Martin Plauchu et Feroldi réunissant des observations non encore publiées de Dechaume et Schott, de Mallet-Guy (2) et de Vernaud en 1951.

Ainsi en 1951 Martin Plauchu et Feroldi ajoutant 4 cas aux 6 autres cas déjà publiés portaient le total des cas français à 10.

Depuis nous avons relevé les cas de Gilbert-Drayfus, Leger, Zara, Azerad, Alexandre (non fonctionnel) en 1952, de Peycelon, Bernay, Replumoz et Darbre en 1955, de Grimoud et Géraud en 1957, de Thomeret, Dubost et Deuil en 1958, de Roux, Arsac, Chabot, Roujeau et Vayre en 1959, enfin de Boudin, Leger, Canivet, Laurus et Labet.

On arrive ainsi à un total de 16 cas français publiés dont un non fonctionnel.

Il faut y ajouter 3 de nos observations, encore inédites ainsi qu'un cas de Picard, Gentin, Kerneis, Quenel et Mme Gordeeff, à paraître, qui amèneront à 20 cas français.

- ETIOPATHOGENIE ET HISTIOGENESE -

Il nous faut reconnaître notre ignorance en ce domaine en dépit multiples théories énoncées parmi lesquelles nous en retiendrons :

- La théorie hyperplasique, s'appuyant sur la théorie de Laguess selon laquelle les cellules des îlots de Langerhans sont issues de cellule veineuses par différenciation secondaire, veut expliquer l'apparition des hyperplasies, mais également de certains adénomes comme une tentative de réparation des îlots de cellules B à partir de l'épithélium acineux et canalaire, au cours du diabète (Terbrügen, Ferner). De fait un certain nombre d'adénomes ont été observés chez des diabétiques. D'ailleurs Schneider élargi cette théorie proliférative en la rapportant à des lésions des îlots de Langerhans autres que diabétiques, telles qu'artérioscléreuses.

Le concept d'hyperplasie régénérative a été repris plus rarement Bayer qui interprète l'atrophie du parenchyme environnant la néoformation comme primitive et non pas secondaire; Il rapporte des cas de tumeurs insulaires obtenues par ligature des conduits excréteurs. Il lui donne la signification d'une hyperplasie localisée réparatrice, secondaire à un processus destructif du parenchyme pancréatique.

/expérience/ Nous rapprocherons d'une telle/I cas d'adénofibrome fonctionnel que Verne considère comme développé au dépens de l'épithélium canaliculaire et rappelant précisément les images observées au cours des ligatures expérimentales. (Observations de Leger, Dupuy et Hartman).

.../

Par ailleurs, nous renvoyons à l'étude histologique de Bertrand dans le cas de Boudin Leger et coll. (notre observation n° 6). Il y décrit sans discussion possible "intimement mêlées aux éléments néoplasiques" des cellules "rappelant de très près les conduits excréteurs pancréatiques". Il conclut que la tumeur peut être attribuée avec quelque vraisemblance à une hyperplasie combinée à une déviation insulaire des cellules centro-acineuses et des segments intermédiaires de Ball.

Ainsi la théorie de Laguesse et celle de l'origine hyperplasique des adénomes trouvent dans ces deux cas une démonstration de leur authenticité.

Il faut cependant reconnaître que si la théorie de l'hyperplasie réparatrice ou compensatrice explique volontiers les hyperplasies ou adénomatoses diffuses, elle explique plus difficilement et plus rarement les adénomes isolés.

- La théorie malformatrice.

Après Prosofiowski et Koch, Natali a considéré l'adénome comme étant l'expression d'une anomalie du développement du pancréas. Cependant tous les auteurs n'interprètent pas celle-ci de la même façon. Si certains ne précisent pas l'époque où cette malformation peut apparaître, d'autres, conformément au principe du "balancement" de Laguesse, admettent qu'elle peut survenir à un moment quelconque de la vie, pendant toute la durée du processus du renouvellement réciproque acino-insulaire. D'autres, enfin, la considèrent comme une déviation très précoce du développement embryonnaire.

Natali admet deux possibilités :

1° - Durant le développement de la structure acineuse, le tissu insulaire se comportant passivement, divisé en îlots, peut être le siège de désorientation et d'isolement cellulaire.

2° - Pendant la période de jonction des conduits excréteurs primitifs des ébauches dorsales et vertébrales, quelques éléments cellulaires peuvent rester exclus de cette fusion et de la différenciation secondaire, se trouvant en définitive comme des éléments polyvalents au sein du tissu pancréatique.

Les éléments embryonnaires, quelle que soit leur origine entrent à une certaine période de la vie en activité de prolifération. Se trouvant privés des rapports qui rendent possible une organogénèse parfaite, ces éléments subissent plus volontiers une déviation de l'histogénèse normale.

Etant donné le caractère limité de ces proliférations, Natali nie à l'adénome une véritable signification néoplasique, n'excluant pas par ailleurs une signification hyperplasique.

Ainsi il s'agit d'un isolement anormal durant la période embryonnaire d'éléments cellulaires destinés à conserver ultérieurement, dans les tissus complètement différenciés, le potentiel prolifératif initial.

Piccaluga et de Maurizi soulignent quelques paradoxes de cette théorie en rappelant les deux périodes de l'embryogénèse des îlots de Langerhans/décrites par Ferner. Cet auteur décrit en effet une première période, très précoce, où les ébauches glandulaires n'ont aucune orientation vers une maturation exocrine ou endocrine, et une seconde période où apparaissent des éléments cellulaires pourvus de granulations spécifiques identifiables d'abord uniquement avec celles du type A, et peu à peu à celles du type B.

Ainsi Piccaluga et de Maurizi considèrent qu'en admettant la théorie de l'isolement anormal il faut également admettre que cet isolement peut avoir lieu :

- Soit à la première période, où l'îlot est représenté par des éléments glandulaires indifférenciés, ayant donc gardé "un potentiel évolutif complet (acineux, canaliculaire ou insulaire)".

- Soit un peu plus tard, et alors l'îlot est formé des premiers éléments de type endocrine, pourvu de granulations.

Dans le premier cas la prolifération secondaire devrait se faire vers une configuration cellulaire beaucoup plus complexe que celle que présentent le plus souvent les adénomes langerhansiens.

Dans le second cas, ils ne voient pas pourquoi il est nécessaire de parler "d'éléments restés inclus" pendant la période embryonnaire, étant donné que l'existence de ces éléments cellulaires endocriniens restés isolés, chez l'adulte, et disséminés entre l'épithélium des canalicules et celui des acini est désormais généralement considérée comme normale.

- La théorie néoplasique.

Elle est admise pour la majorité des auteurs. Mais s'ils acceptent uniformément la nature tumorale du processus prolifératif, ils ont cherché essentiellement quel est parmi les éléments cellulaires qui constituent le complexe glandulaire pancréatique, celui qui est à l'origine de la tumeur, et ceci par trois ordres de recherches :

- En se rapportant à l'embryogénèse insulaire,
- en stimulant expérimentalement le processus de prolifération du pancréas,
- en étudiant la morphologie des adénomes, essentiellement par des coupes en série, en s'efforçant de déterminer le centre primitif de la prolifération, et essentiellement la présence d'images de transition ou de différenciation cellulaire dans le sens insulaire.

Les recherches sur le développement de l'appareil insulaire démontrent, aujourd'hui, que ses éléments cellulaires trouvent leur origine, par différenciation directe, non seulement dans l'épithélium de l'ébauche glandulaire primitive, mais aussi dans celle des canaux.

Ainsi le processus de prolifération régénératrice des îlots, secondaire à la destruction de ceux-ci, comme on peut l'obtenir, après celle du tissu acineux, par ligature des canaux excréteurs, trouve son origine pour la majorité des auteurs, dans la multiplication ductale.

L'étude de l'histomorphologie des adénomes insulaires met en évidence l'importance des conduits comme centre de la néoformation. Les images de fins canalicules excréteurs sont fréquentes dans le tissu néoplasique, et certains auteurs ont pu saisir dans l'épithélium de ces petits conduits des images de transition vers la cellule insulaire. O'Leary et Womack, en particulier ont noté des éléments très évocateurs d'une différenciation de l'épithélium ductal en tissu insulaire, localisés en plein centre de la tumeur. Il leur paraît très probable que les conduits dans le noyau central de la tumeur ont constitué le point de départ de la différenciation en tissu néoplasique.

Plus récemment Terbrüggen a relevé également dans une formation canaliculaire de la tumeur des aspects d'épithélium mal différencié qu'il interprète comme des formes de transition dont il fait le point de départ de la tumeur. Un peu auparavant, Good avait publié des documents microphotographiques, du plus haut intérêt, de pièces rares montrant des images de prolifération de l'épithélium canalaire et un adénome en voie de formation. Ils montrent avec évidence les rapports étroits de contiguité et même de continuité qu'il y a entre capsule de l'adénome et paroi canalaire, ainsi que l'étroite analogie histologique de ces deux éléments. L'auteur apporte des images tout à fait exceptionnelles d'un "polype" de structure insulaire, se développant directement dans la lumière d'un conduit, et ayant pour point de départ l'épithélium de celui-ci. Il considère que l'on peut concevoir que celui-ci se développe au point d'obstruer le conduit et d'atteindre les dimensions d'un adénome dont la capsule ne sera pas autre chose que la paroi du conduit. Ainsi en arrive-t-il à conclure que la capsule de l'adénome est la paroi d'un conduit excréteur. Il explique la présence ou l'absence de capsule par le siège initial de la néoformation : En effet si les conduits excréteurs proximaux sont pourvus d'une paroi, les conduits distaux intra-acineux n'en ont plus. Ainsi un adénome développé à partir d'un canal proximal aura-t-il une capsule, un adénome développé à partir d'un conduit distal n'en aura-t-il pas. Quant aux capsules incomplètes, il les explique par une rupture de la paroi canalaire sous la poussée d'un développement trop important.

Si l'on intègre les tumeurs insulaires dans le cadre de la théorie néoplasique, avec pour point de départ l'épithélium canalaire, il faut admettre avec Piccaluga et de Maurizi que l'on ignore la nature de la double possibilité d'orientation dans le sens endocrine ou exocrine de la néoformation. Ces auteurs proposent de s'attacher plutôt au terrain sur lequel s'exerce le stimulus néoplasique, qu'à la nature de ce stimulus puisqu'il existe déjà dans l'épithélium canalaire des éléments représentant le tissu insulaire ; en présence d'une tumeur insulaire, ils proposent d'admettre que le stimulus se soit exercé sur ces éléments plutôt que sur les éléments non différenciés.

.../

GENERALITES

=====

I - Fréquence.

Elle est très difficile à apprécier. Il existe en effet des adénomes silencieux que seule une autopsie complète peut déceler. Mais bien souvent au cours de celle-ci le pancréas n'est exploré que grossièrement. Et de fait les chiffres varient beaucoup selon les auteurs.

C'est ainsi que Whipple et Frantz, d'une part, Campbell, Graham et Robinson, d'autre part, ont retrouvé une tumeur sur 800 à 1.000 autopsies. Parmi celles-ci 20 % seulement avaient présenté des manifestations cliniques d'hypoglycémie, ce qui amène à un adénome hypersecrétant pour 5.000 individus chiffre qui paraît considérable en égard au nombre de cas publiés que nous avons vu être grossièrement de 550.

La proportion est très voisine chez Wolf qui sur 4.010 nécrops de Pappenheimer trouve 5 adénomes, tous silencieux toutefois.

Lopez - Kruger et Dockerty sur 10.314 autopsies atteignent le chiffre nettement plus élevé de 36 insulaires, soit 1/286, mais également tous non sécrétants.

Enfin M. et M. Feldman et Weinberg sur 1319 autopsies arrivent au chiffre considérable de 14 adénomes, soit plus de 1 %, également tous sans hyperinsulinisme.

La proportion des différents types d'insulaires varie également d'un auteur à l'autre :

Pour Lopez, Kruger et Dockerty elle est de :

70 % d'adénomes bénins
2 % d'adénomatose
20 % d'adénomes suspects
8 % de carcinomes.

Pour Howard elle est assez voisine, puisque représentée par :

78,6 % d'adénomes bénins
12 % " suspects
9,03% de carcinomes.

Par contre pour Marshall, mais sur une très courte série (19 cas) elle est nettement différente :

42,2 % d'adénomes bénins
47,3 % " suspects
10,6 % de carcinomes.

On note ici la proportion très importante d'adénomes suspects, mais nous verrons plus loin la part d'interprétation personnelle qui intervient dans cette classification.

.../

Nous citerons enfin la proportion intermédiaire de Breidahl et coll. sur 76 tumeurs :

60,5 % d'adénomes bénins
30,25% " suspects
9,25% de carcinomes.

2 - Nombre.

L'existence d'adénomes multiples n'est pas exceptionnelle. En effet si Maillet n'en a relevé qu'une seule observation avant 1943, Howard, Moss et Road en relèvent 12,6 %. Lopez, Kruger et Dockerty - 5 %.

D'autre part, Good signale que si dans 75 % de ces cas les tumeurs siègent au voisinage les unes des autres, dans 25 % des cas elles siègent à distance.

Le nombre des tumeurs ainsi associées est variable, s'il ne dépasse pas habituellement 2 ou 3, il a pu atteindre jusqu'à 9 (Maxeiner et Bundy).

Cette multiplicité est une notion capitale à retenir lors de toute exploration pancréatique si l'on ne veut pas risquer une exérèse incomplète.

3 - Siège.

La localisation la plus fréquente est la queue, siège du plus grand nombre d'îlots de Langerhans. Mais cette prédominance paraît moins marquée dans les publications récentes que dans les communications initiales

Bergeron en 1943 indique les localisations suivantes : queue : 17 (33 %), jonction queue et corps : 11 (23 %), corps : 8 (17 %), jonction corps et tête : 4 (8 %), tête : 8 (17 %).

Crain et Thorn en 1949 indiquent pour 238 adénomes la proportion suivante : queue : 74 (31 %), union corps et queue : 26, corps 54, isthme : 11, tête : 67, siège ectopique : 6.

Aird en 1949 divisant les tumeurs étudiées en deux séries : avant 1949 et de 1940 à 1949, relève pour les 100 premières tumeurs enlevées une prédominance caudale (44 %). Au contraire dans les 100 dernières, la répartition est plus uniforme : queue : 25%, corps 30 %, à droite des vaisseaux mesentériques, 45 %, dont 2 dans le processus incinatus.

La statistique de Howard, Moss et Road relève des pourcentages voisins des précédent : queue : 84 (33%), union corps et queue : 25, corps : 62 ; isthme : 10, tête : 66, siège ectopique : 8.

La possibilité de localisation ectopique de tissu pancréatique est bien connue, aussi n'est-il pas étonnant de voir que de nombreux adénomes ectopiques ont été publiés : au voisinage de la queue, derrière la tête, dans le ligament gastrosplénique, en arrière de la queue, entre la queue et la rate, au voisinage de duodénum, dans la paroi duodénale, le foie, enfin,

.../

dans la paroi gastrique (cas Martin, Plauchu et Feroldi de tissu pancréatique à cellules A).

Le siège de l'adénome n'est pas d'un intérêt purement spéculatif. En effet si celui-là est de découverte et d'exérèse aisées lorsqu'il siège à la queue, il n'est pas de même lorsqu'il siège à la tête, où il est souvent profondément enfoui en plein parenchyme, et alors de découverte souvent très délicate, même à la palpation, et d'exérèse malaisée. Nous apporterons ici notre observation n° I :

Le malade, M. Maul., âgé de 69 ans a vu débiter ses troubles en juillet 1958 par une crise matinale avec pleurs, sueurs, cris, obnubilation mais sans perte de connaissance, ni convulsions. Elle dura 1/2 h.

Les crises se répètent pendant les mois de juillet et août identiques à la première. Elles s'aggravent en septembre 1958 par une agitation motrice désordonnée, de la désorientation et une amnésie totale de la crise.

Les accidents surviennent le matin entre 4 et 9h, avant le petit déjeuner, annoncées par des sueurs profuses et des vertiges. Parfois, ils aboutissent à la perte de connaissance, spontanément réversible au bout d'une 1/2 à quelques heures. L'ingestion alimentaire faite à temps enrayer ces crises.

En janvier 1959 le malade est hospitalisé à la Salpêtrière dans le Service du Dr Boudin, où on élimine toute possibilité d'épilepsie (E.E.G.) et où l'on confirme la nature hypoglycémique des accidents. On élimine successivement :

- une origine hypophysaire (par les radios du crâne, entre autre
- surrénalienne (Test de Thorn = chute de 58 % des eosinophiles)
- hépatiques : épreuves fonctionnelles normales.

On évoque un hyperinsulinisme organique sur le résultat des courbes glycémiques (oscillant de 0,10 à 0,45 en dehors de tout malaise) et des courbes d'hyperglycémie provoquées, montrant une flèche de hauteur sensiblement normale, mais très sous-dénivellée.

- aucune anomalie n'est notée sur les clichés gastroduodénaux
- une lithiase vésiculaire est découverte.

Le malade est hospitalisé dans le Service du Dr Leger du 31.I au 17.II.59 pour examens pancréatiques : splénoportographie : P = I4 - injection sous capsulaire - tomographies pancréatiques : R.A.S.

L'âge, l'obésité, l'état cardio-vasculaire fait rejeter par le Dr Boudin une exploration chirurgicale.

Un traitement médical : régime et cortancyl n'amènent aucune amélioration. Par contre le Cortancyl accentue encore l'obésité et est interrompu au bout de quelques mois.

.../

Devant la gravité des accidents comateux, accompagnés parfois de parésies transitoires et une fois d'hémiplégie, le malade est à nouveau adressé au Dr Leger le 13.XII.59 pour exploration.

L'examen montre :

- un malade obèse (86 kg pour Im, 63)
- des bruits cardiaques sourds
- une TA à 121/2 - 81/2 (18 - II en janvier 59)
- la splénométrie note une P = 28
- la splénoportographie ne montre pas d'obstacle sur la veine splénique, mais seulement un effilement, comme on en observe dans les thromboses anciennes reperméabilisées - La rate semble un peu grosse.
- la glycémie est à 0,50
- l'urée à 0,20
- une réaction de Lassus est positive

Les autres examens sont normaux hormis une hypoprotidémie à 0,58 gr. et un rapport S/G₂ à 1,15.

- hyperglycémie provoquée le 16.XII = 0,85 - 1,10 - 1,25.
- Intervention le 19.I.60 (Pr Leger - Michon - Vaillant)

Intervention chirurgicale : médiane sus-ombilicale. On est immédiatement noyé dans la graisse. Décollement duodéno-pancréatique, tête indurée, mais pas de noyau tumorale perceptible. Exploration de la face antérieure de la tête et de l'isthme négative. Dans ces conditions, on se décide pour une pancréatectomie gauche de réduction emportant artère et veine splénique, laissant en place la rate, car l'ouverture de la loge splénique chez ce malade adipeux exposerait à des incidents. Section du pancréas sur la ligne médiane. Sur la pièce il n'y a pas d'adénome macroscopiquement visible.

En début d'intervention la glycémie est à 0,90.

Le malade décède 48h après l'opération dans un tableau d'encombrement pulmonaire puis de coma, sans signe d'hypoglycémie - Les derniers dosages de glycémie étaient à 3,80 et 2,50.

L'autopsie ne notera pas d'hémorragie au niveau de la tranche de section pancréatique. Les poumons ne sont pas le siège d'un oedème important.

Le compte-rendu anatomo-pathologique est le suivant :

Le foie, l'estomac, le duodénum ne présentent aucune particularité notable. Des sections étagées sont faites sur le moignon pancréatique et l'on découvre à la partie antéro-inférieure de la tête, un petit adénome apparemment bien limité tranchant sur la parenchyme proche par sa consistance et sa couleur jaune d'or, grossièrement ovoïde, son plus grand diamètre est de 2cm environ. Il est centré par une volumineuse artère.

La même lipomatose notée sur la pièce opératoire, se retrouve au niveau du parenchyme céphalique.

.../

L'examen macroscopique (P. Guyet) est ainsi rédigé :

1° - pour ce qui concerne la pièce de pancréatectomie :

Macroscopiquement, ce pancréas est de forme et de consistance normales. Un aspect jaunâtre laisse supposer une infiltration adipeuse importante.

L'histologie confirme l'impression macroscopique.

Quelque soit la coupe examinée, il n'y a ni sclérose, ni lésion canalaire mais une infiltration adipeuse des axes et de l'atmosphère péripancréatique.

On est frappé également par une régression lipomateuse modérée mais uniformément répartie des lobules acineux.

A cette régression vésiculaire, des acinis, s'ajoute une macropolynésie qu'il est bien difficile d'interpréter.

- S'agit-il d'une adénomatose diffuse fonctionnelle (le malade présentant des crises d'hypoglycémie).
- S'agit-il de formation néolangerhansienne, autre modalité régressive des acinis, qui avec les acinis vésiculaires et quelques plages encocytaires plus nombreuses et plus étendues que normalement permettant de classer cette pancréatite dans les pancréatites chroniques parenchymateuses régressives.

Des colorations spécifiques tentent d'établir la formule insulaire

Elle n'apporte pas la solution du problème, la plupart des îlots ont une formule équilibrée, les autres les plus volumineux semblent composés pour une part de cellules sans affinité tinctorale définie. Un très petit nombre se montre à peu près exclusivement constitué de cellules B.

Tous ces îlots ne montrent aucun signe d'hyperfonctionnement, aucun signe de croissance ou de néoformation rapide.

Aucune conclusion n'aurait été possible sur cette pièce opératoire

La clef du problème est donnée par la vérification. La découverte d'un adénome fonctionnel de la tête permet alors de considérer la macropolynésie du segment pancréatique gauche comme une hyperplasie réactionnelle, à la lésion située en amont. Un certain nombre de ces îlots (ceux à cellules indifférenciées, entrent alors dans le tableau dégénératif exocrine décrit au début.)

2° - pour ce qui concerne les organes prélevés à l'autopsie :

Compte-rendu histologique

I - Pancréas.

Tout l'intérêt se porte sur la petite tumeur nodulaire découverte dans le segment céphalique (voir le compte-rendu macroscopique).

Histologiquement : les caractères endocrines, langerhansiens de la tumeur ne font aucun doute. Elle est faite de petites travées de cellules cylindriques ou cubiques anastomosées entre elles et séparées par un réseau vasculaire sinusoidal abondant. Par place, la paroi des capillaires se hyalinise et, au contact, les cellules sont moins caractéristiques ; ce détail est un fait d'observation banale.

La nature de cette tumeur est plus difficile à préciser. Polylobée, elle n'est pas encapsulée et se continue directement en périphérie avec des structures exocrines entre lesquelles elle a pris naissance. Mieux encore, dans les axes conjonctifs qui la traversent, on retrouve des éléments canaliculaires et même des îlots langerhansiens normaux.

Un ou deux foyers d'hyperplasie langerhansiens "pseudo-adénomateuse" se retrouvent à son voisinage dans la parenchyme pancréatique.

Si sa structure cellulaire est généralement régulière, dans certains de ses lobules, les cellules sont plus hautes, plus basophiles avec des mitoses nombreuses.

Le réseau réticulinique reste cependant partout très net.

Cette tumeur, qui présente un mélange de caractères en faveur, tant de la bénignité que d'une malignité éventuelle, et à laquelle on n'a pas trouvé de métastases, doit donc être classée - du moins temporairement - dans la catégorie des tumeurs langerhansiennes "à malignité douteuse".

L'identification du type cellulaire de la tumeur (fuschine paral-déhyde et asocarmin) montre que ces cellules sont soit du type B, soit du type indifférencié. (Un îlot normal inclus dans un axe de la tumeur sert de témoin).

Sont du type B toutes les cellules dont l'aspect est identique à celui des îlots normaux ; sont indifférenciées les cellules plus hautes, plus basophiles de nature douteuse.

L'hypervascularisation, la tendance extensive de la tumeur constituent le substratum morphologique indubitable de l'hyperfonctionnement connu cliniquement.

Le pancréas proche présente la même régression adipeuse, signalée dans la queue sur la pièce opératoire. En dehors des foyers langerhansiens assez volumineux trouvés à proximité de la tumeur, il n'y a pas pléthore insulaire ; au contraire, les îlots sont plutôt rares, petits, parfois scléreux.

Des autres organes examinés :

II - Le foie.

Il n'est pas scléreux ; les espaces portes sont normaux ; les hépatocytes présentent une stéatose allant de fines inclusions cytoplasmiques aux cellules vésiculaires.

L'aspect, l'importance de cette régression adipeuse sont en tous points parallèles aux lésions parenchymateuses du pancréas.

III - Poumons.

Suivant les points examinés, les lésions sont celles d'un emphysème avec quelques bulles, ou de foyers congestifs avec alvéolite codémateuse.

IV - Coeur.

Myocardite diffuse intersticielle systématisée.

Régression adipeuse de quelques faisceaux myocardiques en surface et au niveau des pilliers.

Importante lésion d'atrophie brune.

Endocarde et épicarde normaux.

EN RESUME :

Petite tumeur nodulaire langerhansienne de la tête du pancréas. Cette tumeur fonctionnelle doit être considérée "de malignité douteuse". Hépatite dégénérative parallèle à la pancréatite dégénérative signalée sur la pièce opératoire ; les deux, et peut-être également les lésions du myocarde doivent relever d'un processus nutritionnel général.

Commentaires.

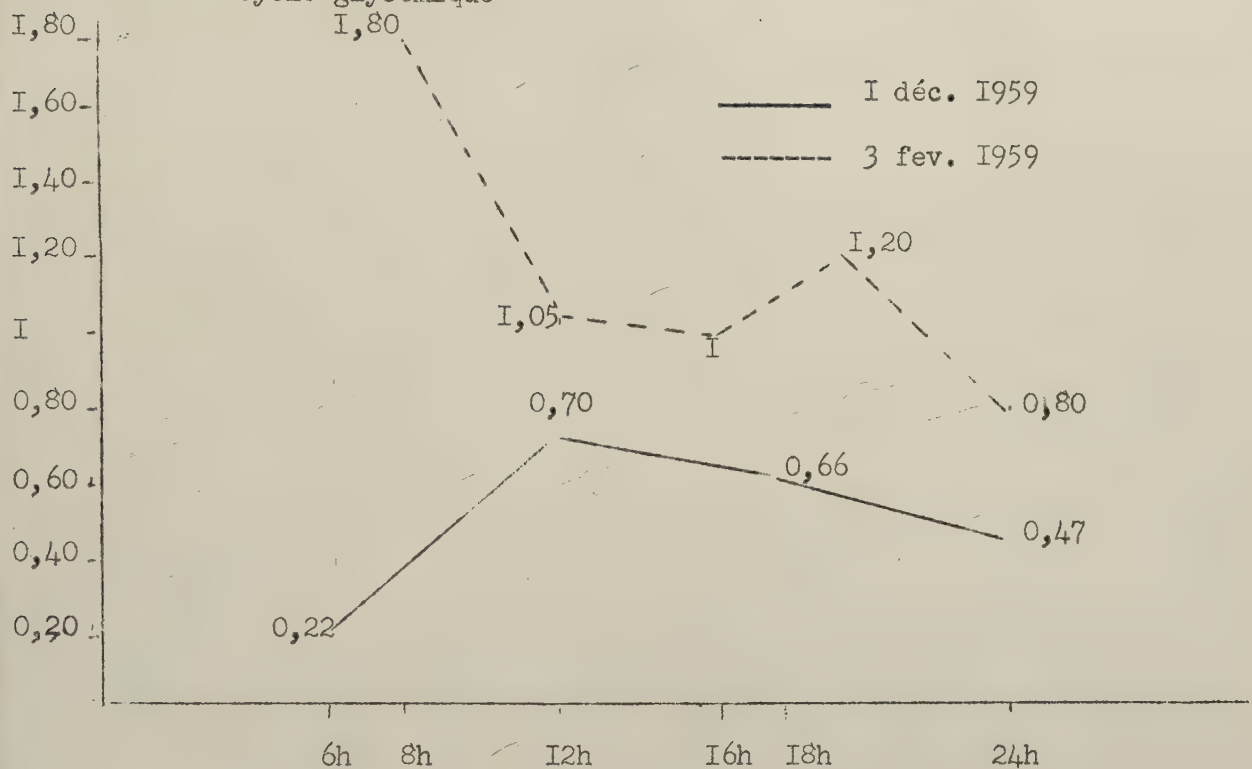
Cette observations mérite deux remarques, outre la difficulté de découvrir l'adénome au sein du parenchyme céphalique :

1° - Elle illustre bien les difficultés opératoires qu'entraîne l'obésité qui rend difficile l'exploration et hasardeuse la résection.

2° - Le malade est mort, ce n'est pas comme on aurait pu s'y attendre de l'aggravation des accidents hypoglycémiques, sur laquelle Vosschulte et Becker insistent dans ces cas d'adénome restant après pancréatectomie

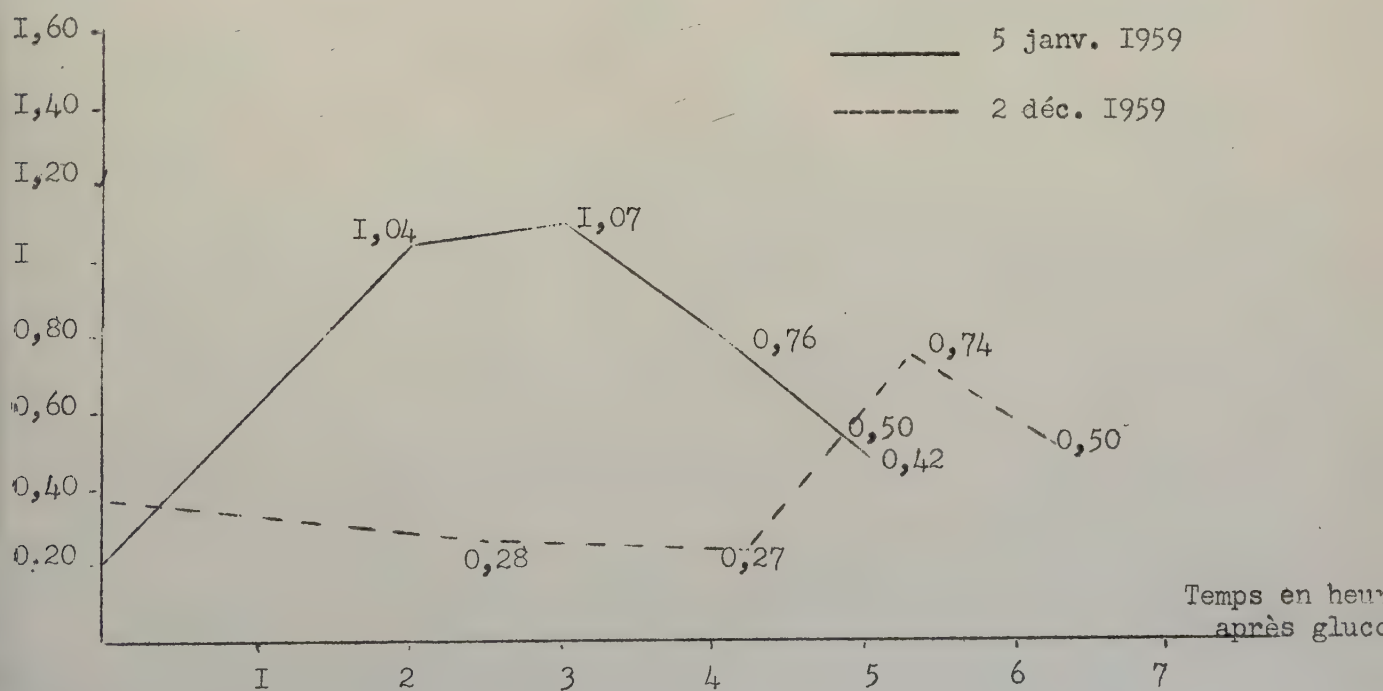
M. MAUL.

Cycle glycémique



Glycémie
en gr/l

Hyperglycémie provoquée



Temps en heures
après glucose

Quant au sièges ectopiques, on imagine aisément les difficultés qu'ils peuvent entraîner.

4 - Age

Le maximum de fréquence est situé entre 35 et 40 ans, sans que l'on puisse d'ailleurs établir de parallélisme entre le type ou la gravité du syndrome clinique et l'âge du sujet.

Mais les âges extrêmes de la vie ne sont pas épargnés. C'est ainsi que des cas ont été observés chez des nouveaux nés ou des nourrissons, rapportés par Sherman, Papper et Włzasek, Graham et Hartman, Geldrich, Chieffi, Seiffert (cités par Piccaluga et de Maurizi).

Forshall, Rickham et Hall ont publié un cas chez une fillette de 7 ans 1/2 non fonctionnel. Harhapp chez une fillette de 10 ans. Wangensten chez un garçon de 11 ans, Roxburgh chez un enfant de 7 ans.

A l'inverse Howard et coll. ont observé des cas chez deux femmes de 82 et 76 ans et chez un homme de 77 ans. Schneider a rapporté une observation d'un homme de 84 ans.

5 - Sexe

La majorité des auteurs ne relèvent pas de différence de fréquence dans les deux sexes. Crain et Thorn notent 48 % de femmes contre 52 % d'hommes. Robinson 40 hommes contre 27 femmes. Howard 120 femmes contre 115 hommes.

Cependant Boudin, Castaigne et Sabouraux considèrent l'adénome comme l'apanage presque exclusif des femmes 90 %, alors que dans les cancers les hommes atteignent la proportion de 65 %.

- ANATOMIE PATHOLOGIQUE -

Avec Frantz il est généralement admis de classer les adénomes langerhansiens, également appelés hésoblastomes ou hésioblastomes, en trois catégories :

- adénomes bénins,
- adénomes suspects de malignité,
- adénomes malins ou carcinomes,

tous pouvant être fonctionnels ou non fonctionnels, c'est-à-dire avec ou sans manifestation clinique d'hypoglycémie.

Les cancers n'entrant pas dans notre étude, seules les deux premières variétés seront décrites.

A. - A D E N O M E S B E N I N S
= = = = =

- Les adénomes non fonctionnels. -

Les adénomes non fonctionnels volumineux sont trop rares pour avoir des caractéristiques macroscopiques définies. Nous signalerons cependant l'énorme adénome pédiculé de Forshall, Rickham et Hall mesurant 17 x 14,8 cm et pesant 1075 grs, chez une fillette de 7 ans 1/2.

Histologiquement leur aspect est le même que celui des tumeurs fonctionnelles, à ceci près qu'il y a moins d'aspects bizarres (Frantz).

Nous rappellerons ici brièvement la structure normale des îlots de Langerhans :

Ils sont faits de cellules insulaires (Laguesse, Sendrail) éléments régulièrement polyédriques, à protoplasme homogène, bien plus petits que les éléments des acini.

Ils ont une affinité médiocre pour les colorants.

Leur noyau est relativement volumineux, plus dense, plus colorable que celui des cellules acineuses, arrondi, généralement dépourvu de nucléoles. Il se détache nettement, alors que les limites cellulaires sont assez peu distinctes.

Le matériel de sécrétion s'accumule sous deux aspects pour Laguesse : fines vacuoles légèrement colorables par la safranine - grains minuscules.

La différenciation des types de cellules des îlots est devenue possible grâce aux techniques modernes permettant l'étude des granulations technique de Heidenhaim - Azan à l'azocarmin et bleu d'aniline, et technique à l'argent de Gros-Schultze. Les techniques anciennes ne renseignaient que sur la multiplication (polynésie) ou l'accroissement (macronésie) des îlots, la vascularisation, l'activité mitotique, la présence d'images dites "formes de passage acino-insulaire" (Sendrail).

Ainsi la formule cytologique normale est-elle de :

- Cellules A (20%). Assez volumineuse, claires. Après fixation par l'alcool et coloration sus-citées, elles apparaissent remplies de petits grains rouges, également colorables par les sels d'argent (Terbruggen). Elles produisent le glucagon.

- Cellules B (60%). Assez sombres, restant jaunes après le procédé de Bensley. Elles sont criblées de petits grains violets après fixation par le mélange chrome et sublimé, ou liquide de Heidenhaim-Azan. Elles sont solubles dans l'alcool, non colorables par les sels d'argent. Elles secrètent l'insuline.

- Cellules D, probablement indifférenciées.

.../

Les critères cytologiques de l'hyperactivité fonctionnelle des flots restent discutés.

Frantz souligne que les préparations montrent souvent des cellules B dans les tumeurs non fonctionnelles.

- Les adénomes fonctionnels. -

Les caractères macroscopiques sont ici mieux connus :

- Il s'agit d'un nodule de dimensions variables : 1 à 3 cm en moyenne mais pouvant atteindre 15 cm de diamètre (Brunschwig).

Le poids moyen est situé autour de 0,75 à 5 gr mais peut atteindre 175 grs (Bracq) ou 500 grs (Patellani). A ce sujet se pose la question du minimum de poids nécessaire à l'apparition d'un syndrome clinique d'hypoglycémie. Les divers auteurs ne sont pas d'accord : Lopez Kruger et Dockerty l'estiment à 5 mm de diamètre, Duff le porte à 1 cm. Piccaluga et de Maurizi pensent que le critère d'aggravation du syndrome hypoglycémique est très discutable. Ils estiment que beaucoup plus que le développement de la tumeur, son type cytologique est en cause. Les tumeurs à prédominance de cellules B ayant l'apanage de ce syndrome. Pour eux c'est un élément qualitatif qui préside au caractère hypersecrétant.

Ce nodule peut siéger en profondeur, difficilement visible, voire perceptible s'il est insuffisamment développé, ou au contraire en superficie. Enfin tout près du bord duodénal pouvant en imposer pour l'ampoule de Vater (Frantz), ou derrière les vaisseaux mésentériques, particulièrement difficiles à trouver (Martin et coll.).

Il est de forme régulière, ovoïde ou arrondie.

Il est de coloration gris-rosé ou violacé mais parfois violet plus foncé voire pourpre dans les tumeurs volumineuses. Il en est de même lorsqu'une coloration est nécessaire pour le découvrir, entraînant une hémorragie intratumorale (Frantz).

Il est de même consistance ou légèrement plus ferme que le parenchyme avoisinant. Cependant dans les tumeurs volumineuses il est souvent plus mou du fait d'une nécrose centrale. Au contraire la calcification de la tumeur peut le rendre très dur. Il faut d'ailleurs devant cette calcification rechercher un autre adénome, car il est peu vraisemblable qu'il soit fonctionnel (Frantz). Nous rappellerons cependant la tumeur calcifiée hypersecrétante de Hermann et Gius.

Il est entouré d'une capsule le séparant du parenchyme environnant. Celle-ci est en général plus marquée à la face antérieure, superficielle, qu'en profondeur où elle peut faire défaut sans pour autant présenter de caractère histologique de malignité (Martin et coll.). Piccaluga et de Maurizi, expliquent cette prédominance superficielle de la capsule par la pression et le frottement exercé par les organes susjacentes.

.../

Du point de vue microscopique, nous rappellerons d'abord les critères exigés par Warren pour pouvoir parler d'adénomes langerhansiens :

- La tumeur doit avoir au moins 1 mm de diamètre.
- La morphologie et la disposition des cellules composant la tumeur doivent ressembler à celles des îlots de Langerhans.
- La tumeur doit avoir une capsule.
- Le tissu acineux environnant doit être comprimé.

Nous évoquerons également les caractères témoignant pour Frantz de la bénignité : capsules, absence de cellules dans les vaisseaux, absence de mitose. Parfois cependant des phénomènes de dégénérescence ou de fibrose modifient l'aspect : dégénérescence yaline, ou plus rarement granuleuse, dégénérescence fibreuse, voire calcaire.

Ainsi définies les limites de l'adénome bénin, les caractères histologiques en sont les suivants :

1° - L'existence d'une capsule. Celle-ci peut être complète ou incomplète, voire absente. Nous avons vu que Good, en même temps qu'il explique l'histiogenèse de l'adénome, explique l'existence ou l'absence de cette capsule dans laquelle il reconnaît la paroi canalaire d'où l'adénome a proliféré.

2° - L'architecture.

Frantz décrit trois aspects :

- amas cellulaires au sein d'un îlot géant, répartis autour des vaisseaux en contact étroit avec eux.

- aspect en rosette (Laidlaw), variante de l'aspect normal, les cellules étant disposées en rosette autour des vaisseaux, parfois en courts tubules (Isaje).

- enfin aspect en bande (Ribbon pattern de Laidlaw). Les cellules tendent à se disposer en bandes en rapport intime avec les vaisseaux : aspect trabéculaire d'Isaje. Le cordon est souvent constitué par une simple rangée de cellules cheminant entre deux vaisseaux et est une exagération des cordons courts d'un îlot normal. Cette disposition a été particulièrement trouvée dans les tumeurs multiples et les adénomatoses, ainsi que dans les associations à d'autres tumeurs endocriniennes. Frantz pense que cela est très significatif.

Dans tous les cas Martin et coll. insistent sur la disposition endocrinoïde de ces adénomes, les cordons épithéliaux se moulant exactement sur les capillaires.

Par ailleurs des conduits peuvent être trouvés dans les tumeurs de tous les types histologiques, mais particulièrement dans les tumeurs en "rosette". Ils contribuent probablement à la genèse des cellules fonctionnelles pleines (Good, Frantz, Verne).

3° - Les cellules tumorales.

Elles sont parfois exactement semblables à celles des îlots de Langerhans normaux : cellules cuboïdes ou pyramidales, à cytoplasme rose pâle, faiblement acidophiles, finement granuleux, avec vacuoles, noyau arrondi, bien colorable, chromatine uniformément répartie et appareil de Golgi net.

Plus souvent (Bensley) elles diffèrent des cellules insulaires normales : taille très supérieure à la normale, coexistence de cellules de dimension très différente, système vacuolaire plus développé, images de pycuose. Parfois aspect plus embryonnaire.

Dans un cas comme dans l'autre :

- tantôt les granulations A et B sont identiques à celles des cellules normales,

- tantôt une même cellule contient à la fois des granulations A et B (preuve pour Bensley qu'elles dérivent d'une même souche);

- tantôt elles manquent, et ceci quelque soit le soin apporté à la technique (Frantz) et parfois même dans les tumeurs à hautes activités insuliniques. C'est le cas de notre observation n° 5 rapportée plus loin.

- ailleurs enfin, il y a une forte prédominance de granulations B (80 à 100 % pour Terbruggen).

Les critères histologiques de l'hypersecrétion sont très difficiles à établir. N'a-t-on pas observé des adénomes fonctionnels avec prédominance de granulations A (Howland).

Sendraïl et coll. rappellent que Nerenberg considère comme signe d'activité sécrétoire la disparition des granulations B des cellules tumorales. Ils apportent d'ailleurs une observation (hyperinsuline non tumorale) à l'appui de cette thèse. Ils insistent, pour leur part, sur l'existence de cellules à noyau géant. Le gigantisme nucléaire leur paraît un stigmate significatif des aptitudes sécrétoires du tissu Langerhansien.

Même en cas d'absence des granulations, l'architecture endocrinienne permet de porter le diagnostic d'adénome langerhansien.

4° - Le stroma conjonctif.

Il est très réduit dans les îlots normaux. Dans les adénomes, la charpente conjonctive est beaucoup plus développée, pouvant réaliser une véritable sclérose intra-adénomateuse. Maillet y dénie toute présomption de malignité.

Le parenchyme adjacent est parfois rigoureusement normal. Ailleurs au voisinage de l'adénome une hyperplasie insulaire, allant parfois jusqu'à la macro et polynésie.

Une adénomatoïse peut envahir tout l'organe et toutes les transitions peuvent exister entre simple hypertrophie, hyperplasie et adénome vrai. Rappelons l'association d'une hyperplasie à l'adénome dans notre cas n° 1.

Particulièrement intéressante est l'étude de la formule cellulaire du parenchyme sain. (Becker, Hultquist). Bernhardt, Leger et Pillot veulent s'appuyer sur ses résultats pour dresser une ligne de conduite. En effet Hultquist a remarqué la multiplication des cellules argentafines dans les îlots disséminés autour de la tumeur, or depuis les travaux de Ferner on admet que celles-ci peuvent être assimilées aux cellules A. Il existe donc une déviation de la formule cytologique au bénéfice des cellules A dans le parenchyme sain. Ferner l'interprète comme une atrophie d'inactivité compensatrice des cellules B. Par contre Verne pense qu'il s'agirait d'un processus réactionnel compensateur des cellules A. Ferner a d'ailleurs depuis adopté ce point de vue. Ce processus expliquerait l'hyperglycémie post-opératoire.

Par ailleurs nous avons noté pour notre part que Nerenberg oppose les adénomes hypersecrétants aux non secrétants par la disparition dans le premier cas des granulations B dans le parenchyme sain. Cette dégranulation du pancréas sain explique le diabète temporaire qui suit l'excès de l'adénome, les îlots dégranulés n'ayant plus d'activité sécrétante. Celle-ci revient avec la réapparition des granulations. Ceci est en désaccord avec ce que Sendrail rapporte du même auteur, puisqu'ici la dégranulation est le stigmate de l'absence d'activité sécrétante.

Il est intéressant de noter que dans notre observation n° 5, la dégranulation, ou du moins l'absence de mise en évidence des granulations porte aussi bien sur le tissu tumoral fonctionnel que sur le tissu pancréatique sain.

Enfin Gepts de Bruxelles (cité par Rudler) considère la dégénérescence hyaline et la sclérose du stroma comme caractéristique des tumeurs insulosecrétantes. La substance hyaline du stroma a les mêmes caractères que l'hyalinose des îlots diabétiques. Cette dernière serait la conséquence de l'hypersecrétion d'insuline.

B - A D E N O M E S S U S P E C T S D E M A L I G N I T E = = = = =

Nous abordons ici un problème diversement interprété :

Frantz qui s'y est particulièrement attaché (questionable malignant tumors) en décrit les critères suivants :

invasion des vaisseaux sanguins
capsule incomplète ou envahie
nombreuses mitoses
atypies cellulaires et architecturales

Il les rapproche des adénomes malins de la thyroïde, cependant il n'a pas trouvé de récurrence ou de métastase après exérèse (sauf récurrence au bout de 10 ans dans un de ses cas); ce qui est un succès beaucoup plus fréquent que dans les adénomes malins thyroïdiens. Il se demande s'il s'agit d'un cancer "histologique" incapable de se développer ou d'un cancer vrai traité avec succès par l'exérèse, avant l'apparition de métastases. Mais le nombre des adénomes suspects est important, leur récurrence pratiquement nulle, une telle proportion de guérison est inhabituelle pour un cancer.

Bien que l'envahissement de la capsule et des vaisseaux, en lui-même ne soit plus considéré comme une découverte aussi inquiétante que l'augmentation des anomalies cellulaires et architecturales soit subjective, l'expérience des anatomopathologistes étant forcément courte (vu la brièveté des séries), jusqu'à meilleure connaissance, Frantz pense sage de conserver la classification en adénomes bénins, suspects et malins.

A l'opposé, Martin et coll., avec Maillet, pensent qu'il faut distinguer les épithélioma des adénomes, qu'ils soient bénins ou qu'ils présentent des caractères suspects. Ils rapportent la série des sept cas douteux de Maillet dont aucun n'a dégénéré ni récidivé trois à huit ans après l'exérèse. Ils croient ne pas devoir garder le groupe spécial des adénomes de malignité douteuse.

Nous référant à la fréquente difficulté de pouvoir classer avec certitude absolue les adénomes en bénins ou malins, et rappelant deux observations françaises où une erreur initiale d'interprétation fut commise :
- observation de Brocq et Garcin publiée en 1944 comme adénome bénin qui s'est révélé à une réintervention quelques années plus tard malin ;
- observation de Escallier et Métivet publiée par les auteurs comme adénome bénin, réopéré une première fois et considéré alors comme suspect, réopéré une deuxième fois et considéré comme franchement malin (réintervention pratiquée par Germain, non encore publiée);
nous nous rallions à l'opinion de Frantz et nous pensons que le cadre des adénomes suspects doit être conservé sous peine de se voir secondairement sévèrement démenti.

Quant au problème de la dégénérescence maligne des adénomes bénins, il semble que les anatomopathologistes modernes l'aient résolu par la négative. Pour eux une tumeur est d'emblée maligne ou elle ne l'est pas. La dégénérescence ne serait que la méconnaissance initiale de la malignité.

Pour illustrer la difficulté d'appréciation de certains adénomes, nous rapporterons une deuxième observation :

Observation n° 2 - (Publiée dans Bull. et Mém. Soc. méd. hop. Paris 1952, n° 30- 31, II43)

MET... Lucie, âgée de 41 ans présente des troubles variés : une asthénie importante, des poussées regressives d'hyperpigmentation cutanée en nappes, enfin des douleurs épigastriques et lombaires accompagnées de vomissements et de diarrhée. Ces derniers signes on mené à pratiquer une

.../

appendicectomie (1948) puis une cholécystectomie pour lithiase vésiculaire (1949). Ces interventions n'ont été suivies que d'améliorations très temporaires. Une asthénie post-opératoire importante a prolongé les convalescences. Divers traitements médicaux, étagés sur trois ans, successivement, la cortine, le syncortyl, la cortisone, les tubages duodénaux n'ont donné aucune modification. Tous les troubles sont restés en s'aggravant. A l'asthénie s'est joint un grand amaigrissement tandis que persistaient les vomissements, la diarrhée et qu'augmentaient les douleurs abdominales avec irradiation vers l'épaule gauche prenant les caractères suraigu des crises solaires. Une hémorragie rectale, peut-être due à des hémorroïdes survint en 1952 et resta sans suites. C'est peu après cette époque que la malade entra dans le service du Pr Gilbert Dreyfus. Des taches grisâtres sont surtout nombreuses dans la région épigastrique. L'abdomen est souple. Le foie et la rate ne sont pas palpables. Les deux hypochondres sont douloureux, tout particulièrement la pression du gauche. Il existe aussi une douleur modérée de l'angle costo-lombaire gauche. L'amaigrissement enfin est important. Tous les autres appareils sont cliniquement normaux. On ne donnera pas le détail de tous les examens biologiques qui sont dans l'ensemble normaux : fonctions cortico-surrénales normales. Numération et formule : N - V.S : N - Ionogramme N sauf Cl : 4,97 % Glycémie : Ig en hyperglycémie provoquée : N - enfin, amylasémie : 85 mg normale.

Le cadre duodénal apparaît un peu élargie sur les radiographies. On ne voit pas de calcifications.

Après avoir discuté une pathogénie biliaire à cause de lithiase vésiculaire, anciennement opérée, le diagnostic de pancréatite chronique est posé. Le siège, les irradiations postérieures et gauches des douleurs, les troubles digestifs, l'amaigrissement et même les tâches pigmentaires pouvaient y être rapportées. Devant l'inutilité des drogues une laparatomie est décidée.

Intervention le 27 septembre 1952.

Médiane. Nombreuses adhérences du genu superius au lit vésiculaire. Décollement duodéno-pancréatique par la partie basse seulement.

L'exploration du pancréas fait découvrir au bord inférieur du corps à la jonction avec la queue, une tumeur du volume d'une bille, de consistance renittente, blanchâtre qui ressemble à un ganglion en voie de crétification et qui pourrait bien être responsable des douleurs.

Découverte très aisée de la papille. Pancréatographie : premier cliché : 2 cc - deuxième cliché : on a laissé couler quelques gouttes et on remet 2 cc. Les deux pancréatographies montrent une dilatation irrégulière de Wirsung, avec injection des canalicules et semble-t-il sur le premier cliché, une image qui répondrait à peu près à la situation de la tumeur. Dans l'ensemble le Wirsung décrit un arc à concavité inférieure qui semble enroulé autour de la masse tumorale et bien différent de l'aspect normal.

Ablation de la tumeur qui adhère intimement au corps du pancréas dont on prélève un fragment pour biopsie, car il n'est pas impossible qu'au contact de la tumeur le pancréas présente des lésions inflammatoires.

Après exérèse de la tumeur, nouvelle pancréatographie qui montre une horizontalisation curieuse de la partie gauche du Wirsung qui ne présente plus la courbure inférieure précédente. Drainage du Wirsung par tube du polythène n° I.

Les suites post-opératoires furent immédiatement simples. Mais bientôt des douleurs épigastriques et des vomissements fréquents font supposer un obstacle haut situé. De fait, les radiographies montrent une image de sténose du 3ème duodénum.

Intervention (Pr Leger) 18.II.52

Médiane. Il existe des adhérences considérables de l'étage sus-mésocolique, rendant l'exploration difficile. Par contre l'étage sous-mésocolique est intact. Rien dans le pelvis. Les anses grêles sont plates. En raison de la difficulté d'accès au duodénum, on renonce à isoler celui-ci et l'on s'en tient à une gastro-entérostomie postérieure transmésocolique, avec anastomose par le travers de l'anse.

Surjet séro-séreux : lin. Plan total points séparés : lin.

Les suites furent troublées par un épisode démentiel qui mena la malade à se jeter par la fenêtre. Elle présenta une fracture sous trochantérienne oblique qui fut synthésée par clou de Küntscher et cerclage. Le décès survint quelques mois plus tard. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

L'étude des documents histologiques (L. Guyet) fut des plus délicates et a donné à des interprétations variées ; tumeur mixte, adénome, épithélioma kystique.

En dernière analyse on arrive à l'interprétation suivante :

Séparée du tissu pancréatique proche par une capsule épaisse et régulière, la tumeur présente suivant les points des aspects morphologiques bien différents et difficiles à interpréter.

Qu'il s'agisse d'une tumeur à disposition endocrine, que cette tumeur soit langerhansienne, sont des faits indiscutables; le problème est dans l'éventuelle bénignité ou malignité de cette tumeur.

Elle semble s'être constituée par croissance centrifuge à partir d'un ou deux foyers centraux en active prolifération.

Cette zone centrale, qui ne mesure pas plus de 2 mm de diamètre a la structure en tout point caractéristique d'un îlot de Langerhans géant, ou plus exactement d'une plage d'hyperplasie langerhansienne adénomateuse. La vascularisation capillaire, le réseau réticulinique en sont strictement normaux. On reconnaît les deux types cellulaires A - B, dans des proportions sensiblement normales. On remarque seulement des mitoses en très grand nombre. Ces mitoses sont normales.

Partant de ce foyer, se constitue le nodule tumoral qui conserve partout ses caractères endocrines très marqués, mais se différencie peu à peu. Structuralement l'hypervascularisation, la congestion lui donnent

.../

un aspect cavernaux ou faussement papillaire (un réseau réticulinique borde toutes les cavités). Cytologiquement, on ne reconnaît pratiquement plus qu'un type uniforme de cellules qui, toutes serrées les unes contre les autres, ne sont plus ni A ni B (ça et là quelques rares cellules A authentiques).

Des signes d'hyperfonctionnement sécrétoire, mais de très rares mitoses. Ces cellules, dont le rapport nucléo-cytoplasmique est nettement plus élevé que normalement et dont les affinités tinctoriales sont atypiques peuvent être considérées comme suspectes.

Mais d'une part l'encapsulation de la tumeur qui repousse sans l'envahir le tissu pancréatique, et plus encore sa charpente réticulaire fine, précise, sa vascularisation rythmiquement distribuée, l'absence d'effraction vasculaire, obligent à reconnaître que, sur le plan purement morphologique, on ne peut histologiquement faire aucune preuve de la malignité. On est donc en présence d'un cas de "malignité douteuse".

-:-:-:-

- C L I N I Q U E - =====

Nous serons très brefs sur la symptomatologie des adénomes non fonctionnels qui sont le plus souvent des découvertes d'autopsie.

De fait Frantz très récemment ne retenait que 6 cas, s'étant manifestés cliniquement, n'étant pas de découverte fortuite. Les trois cas rapportés par Howard, le cas de Brown : obstruction duodénale par la tumeur, le cas de Forshall : volumineuse tumeur découverte à l'examen d'une fillette à l'occasion d'un traumatisme; le cas de Martin : tumeur ulcérée de l'estomac s'étant révélée un adénome à cellules A développé dans du tissu pancréatique aberrant.

Nous ajouterons notre cas n° 2 à symptomatologie de pancréatite chronique.

Au total les adénomes ne se manifestent que par l'importance de leur volume, fait rare, ou par le siège de leur développement.

La symptomatologie des adénomes fonctionnels est maintenant bien connue.

Nous la rappellerons brièvement :

Ce peuvent être des signes mineurs :

- troubles généraux : sensation de fatigue, avec dérobement des jambes, parfois lipothymies,

- troubles digestifs : crampes épigastriques, allant jusqu'à simuler la faim douloureuse des ulcères, d'autant plus que survenant rythmées par les repas à distance de ceux-ci,

.../

- troubles cardiovasculaires et vasomoteurs : palpitations, erethysme cardiovasculaire avec angaisse respiratoire, troubles du rythme, voire véritable crises angineuses. Pâleur.

- Sueurs profuses, tremblements, signes de grande valeur d'orientation.

- Troubles intellectuels : difficulté à fixer son attention, tristesse subite, colères injustifiées, exaltation, énervement.

- Troubles nerveux et sensoriels : crampes, paresthésies, céphalées parfois à type de migraines typiques, enfin troubles visuels, en particulier diplopie passagère, isolée. Les troubles majeurs sont essentiellement des troubles neuro-psychiques intéressant l'axe cérébro-spinal (classification de Richardson et Hill)

- certains sont épisodiques :

à type de déficit cérébral,

- soit diffus : allant de la confusion au coma

- soit localisé : engourdissement, paralysies, vertiges, troubles de la parole, diplopie.

- à type d'irritation cérébrale :

- décharges épileptiques (succédant souvent au coma, crises généralisées ou localisées)

d'autres sont continus. Ils sont en règle d'apparition plus tardive et peuvent constituer de véritables séquelles définitives :

Démence progressive, encéphalopathie sévère, dysphasie, paralysie, symptômes striés, myélopathie : atrophie et faiblesse musculaire.

Le coma est nous l'avons vu l'expression majeure de la crise hypoglycémique.

Breidahl et coll. précisent, sans en donner l'explication, que 33% seulement des adénomes vont jusqu'au coma, alors que 95 % des insulomes malins le comptent dans leur symptomatologie.

S'il est parfois annoncé par un ou plusieurs des signes mineurs que nous avons signalé, il peut également s'installer sans prodrome.

Il apparaît parfois au petit matin, faisant suite au sommeil. Ailleurs il se déclenche après le réveil, avant le petit déjeuner. Enfin c'est parfois dans le courant de la journée, à distance des repas, que le malade tombe dans le coma.

.../

Ce coma est généralement profond. Il s'accompagne de quelques modifications du rythme respiratoire et d'une tachycardie. Le chiffre tensionnel est très variables, parfois instable avec poussées hypertensives

Mais surtout l'examen montrera des éléments de grande valeur d'orientation :

Le malade est pâle, couvert de sueurs abondantes,
les réflexes ostéo-tendineux sont vifs,
des contractures sont fréquentes.

Enfin, élément de grande valeur, il existe un signe de Babinski bilatéral. Ceci doit orienter les investigations paracliniques.

L'évolution de ce coma est le plus souvent favorable . En effet, même non traité il peut regresser au bout de quelques heures. Mais c'est alors que la possibilité de séquelles transitoires ou définitives est la plus grande. Ailleurs la mort survient dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire. Sous l'effet de traitement, l'évolution se fait habituellement vers la reprise de la connaissance. Celle-ci peut être retardée, alors que le chiffre de la glycémie est déjà revenu à la normale depuis quelques temps. Elle peut se faire au contraire en avance sur la réascension de la glycémie. Nous verrons les discussions physiopathogéniques que ceci entraine

Mais si la régression du coma est la règle, sous l'influence du traitement, il est toutefois des exceptions, en cas de coma trop prolongé. Celui-ci peut être alors irréversible. Ailleurs une rechute apparaît après l'arrêt de la perfusion de serum glucosé. Enfin c'est également dans les cas de retard thérapeutique que des séquelles neuro-psychiatriques peuvent s'observer. C'est dire l'importance d'un diagnostic suffisamment précoce.

Aussi rappellerons nous les éléments devant orienter le diagnostic d'hypoglycémie. Le fait essentiel est que si l'on exclue les manifestations chroniques, en règle secondaire, les symptômes, souvent toujours du même type pour un même malade, se présentent comme des accidents d'allure épisodique, dans lesquels l'horaire doit retenir l'attention. Ils surviennent souvent la nuit ou à l'aube, en tout cas toujours à jeun, donc à distance des repas, ou lors d'efforts physiques importants. Dès lors il faut s'enquérir de leur guérison par l'absorption de sucre. Et c'est ainsi qu'au bout de certain temps, le malade absorbant celui-ci à titre préventif ou curatif, après en avoir remarqué de lui-même l'heureux effet, atteint un embonpoint puis une obésité parfois considérable.

Porter et Frantz dans leur série de 43 adénomes bénins notent 10 malades non gras, 7 gras, 22 obèses, 4 énormes (jusqu'à 140 kgs), soit 33 malades gras ou obèses sur 43. Ainsi l'obésité nous semble devoir être retenue comme un symptôme majeur.

Des éléments doivent faire rechercher une hypoglycémie par dosage du sucre sanguin, ce qui a permis à Whipple d'énoncer sa triade caractéristique :

- crises survenues à jeun
- avec une glycémie inférieure à 0,50 après deux heures de jeûne ou au moment des crises
- soulagées par le sucre, per os.

Les examens paracliniques

- En cours d'accident.

Un examen est capital, qu'il faut savoir penser à demander : le taux de la glycémie. Il est presque toujours abaissé, ayant pu atteindre 0,09 (cas de Hermansen et Nestmann).

Cependant il peut être déjà revenu au voisinage de la normale, alors que le sujet est encore dans le coma. Aussi faudra-t-il ne pas se fier à un seul résultat et répéter les dosages en cas de nouvel accident.

- Le taux de glycorachie est beaucoup moins intéressant. Ses variations étant plus lentes et moins amples que dans le sang circulant.

- Quant à l'examen des urines il ne saurait être pris en considération

- Par contre un électroencéphalogramme peut montrer des altérations faites essentiellement d'ondes lentes de haut voltage. Plus rarement quelques pointes ondes ou des signes localisés. Le tout disparaissant sous l'injection de sérum glucosé.

- En dehors des crises.

- Les épreuves directes sont d'un médiocre intérêt. C'est ce qui ressort de nombreux travaux (Willebrandes et Groen, Staub, Anderson, Kelly, Bernard et coll., van Buchen et Ecibaud).

- Le dosage du taux sanguin serait certes du plus haut intérêt. Mais actuellement son dosage clinique est encore impossible, quant au dosage par étalonnage biologique il "rencontre des difficultés à peu près insurmontable en clinique humaine" (Sendrail).

- Nous en rapprocherons les épreuves pancréatiques en rappelant que Boudin et coll. à propos de notre observation n° I interprètent l'altération des fonctions excrétrices du pancréas comme en faveur de l'origine pancréatique et tumorale de l'hypoglycémie.

- Les méthodes indirectes sont en fait les plus intéressantes :

.../

- Le taux de la glycémie à jeun est proposé par Whipple qui déclare n'avoir jamais vu la glycémie à jeun dépasser 0,60 %. Ceci en fait n'est pas confirmé par toutes les observations publiées.

- Par contre Breidahl attache une très grande importance à l'épreuve de tolérance au jeûne. Le sujet absorbant uniquement thé et café non sucré est maintenu à jeun, jusqu'à 72 heures au maximum. En cas d'adénome pancréatique les malaises ne peuvent manquer d'apparaître. Aussitôt le taux de la glycémie est mesuré, au besoin de façon répétée et une IV de sérum glucosé est pratiquée qui fait céder les troubles. L'auteur note qu'il n'existe aucun parallélisme entre la tumeur et la résistance à ce test. Richardson et Hill accordent également une très grande valeur à ce test.

- L'épreuve de tolérance au glucose.

Elle donne typiquement, dans l'hyperinsulinisme, une onde d'hyperglycémie écrasée et brève et une onde d'hypoglycémie secondaire profilant une large excavation. A jeun elle a souvent l'aspect d'une courbe normale, mais située à un niveau inférieur. Ailleurs elle peut être rigoureusement normale, ou au contraire de type diabétique. Aussi si certains auteurs (Conn en particulier) lui attachent de la valeur, d'autres (Breidahl et coll. Richardson et Hill) lui dénie tout intérêt.

La voie d'administration intraveineuse ne semble pas apporter d'amélioration dans les résultats.

Enfin nous rappellerons que Boudin et Castaigne ont proposé l'étude du dosage simultané de la glycémie artérielle et veineuse (selon la méthode de Somogyi) une différence artério-veineuse accentuée, dans la phase hypoglycémique, témoignerait en faveur de l'origine pancréatique de l'hypoglycémie.

- L'épreuve de tolérance à l'insuline.

Pour Sendrail "toute hyperinsulinie devrait s'accompagner de réactions d'hypersensibilité à l'insuline", qu'elle soit proprement pancréatique ou relative. Bickel au contraire pense que seules celles-ci répondraient par une exagération de l'insulino-sensibilité, et voudrait faire de ce test une méthode discriminatoire entre hypoglycémies insulaires et extra-insulaires.

Enfin Sendrail précise que lorsque le niveau de glycémie de départ est très bas le calcul des valeurs numériques est faussé. Leger accorde une grande valeur à cette épreuve : en cas de tumeur la glycémie tombe au-dessous de 0,50, et n'est pas remontée à la normale au bout de 2h.

Pour conclure il souligne la nécessité de recourir successivement aux deux épreuves :

La première renseignant sur le potentiel sécrétoire du pancréas insulaire, la deuxième permettant de juger approximativement de l'importance de l'insulinémie.

- L'épreuve à l'adrénaline doit également être pratiquée, encore que ses résultats soient diversement appréciés.

- L'épreuve du régime, enfin, par réduction de l'apport en glucides compensé par un apport riche en protides et lipides, permet de distinguer les hyperinsulinies tumorales et fonctionnelles. Dans celles-ci ce régime amène la guérison.

- Les tests thérapeutiques, essentiellement par la cortisone ou ACTH sont à rapprocher car agissant dans le même sens.

- En dernier lieu il est indispensable pour affirmer la nature pancréatique et tumorale de l'hypoglycémie d'explorer les systèmes glandulaires antagonistes pour éliminer en particulier un hypocorticisme ou un hypopituitarisme.

- Les examens radiologiques sont de moindre intérêt. L'étude du cadre gastroduodénal ou la splénoportographie montrent rarement une image de compression ou de déformation, le volume de l'adénome étant en règle insuffisant. Ils ont cependant parfois le mérite de montrer une pancréatite associée. Des tomographies pancréatiques avec retropneumopéritoine seraient plus intéressantes.

L'examen du crâne, celui des surrénales est surtout fait pour éliminer une hypoglycémie non pancréatique.

- Physiopathologie des accidents.

Il faut distinguer deux ordres de manifestations :

1° - Les troubles sympathiques, groupant les troubles vasomoteurs, la tachycardie, les sueurs, les tremblements sont dus à une hyperadrénalinie réactionnelle à la chute brutale de la glycémie.

2° - Les manifestations nerveuses sont de nature plus discutée :

Bergeron, dans sa thèse, en 1943, relatait l'interprétation de Mac Lead et Joslin qui les interprétaient comme des accidents asphysiques par inutilisation de l'oxygène sanguin par les cellules nerveuses, et l'interprétation de Sigwald qui pensait à un déséquilibre osmotique avec chloropénie tissulaire.

Howard, en 1950, reprenait la thèse de l'anoxie, notant la similitude de la symptomatologie de l'anoxie et de l'hypoglycémie. Il se référait à des études de la différence artéroveineuse de l'O₂ et du glucose dans le cerveau au cours de l'hypoglycémie provoquée, ayant relevé :

- avant insuline la différence A.V. de l'O₂ = 6,8 Vol %
- à la perte de la conscience = 2,6 %
- au coma = 1,8 %

donc pour 25 % du taux normal d'O₂ apparaissent les manifestations sévères.
.../

Il précisait que les zones philogénétiquement les plus récentes sont les plus sensibles et que le cerveau ne peut mobiliser sa réserve en glycogène que pendant une heure environ. Si l'hypoglycémie persiste au-delà apparaissent des lésions irréversibles.

Mais il reconnaissait que le mécanisme exact des convulsions hypoglycémiques restait sans preuve.

Boudin et coll. à la même époque font une importante étude de la physiopathologie de ces accidents, s'attachant surtout à expliquer l'absence de parallélisme entre le taux de la glycémie et l'importance des accidents.

Pour eux c'est l'hypoglycémie elle-même, sans mécanisme supplémentaire interposé qui est en cause, car :

- l'adrénalino-sécrétion souvent évoquée ne se vérifie pas par une augmentation de la T A,
- l'injection de glucose corrige immédiatement les signes cliniques et l'E E G (ce qui élimine le pithiatisme);

et si certaines hypoglycémies n'entraînent pas d'accidents, c'est que "la baisse du sucre sanguin n'est qu'un reflet indirect de ce qui se passe au niveau de la cellule nerveuse".

L'hyperinsulinie ne permet pas au tissu nerveux de mieux utiliser le glucose (alors qu'elle le permet aux autres tissus); aussi les proportions d'utilisation vont s'effondrer parallèlement à la chute de la glycémie.

L'impossibilité d'utiliser le glucose équivaut à la privation d'O₂ puisque celui-ci n'est utile que dans la mesure où il a du glucose à oxyder. C'est donc lorsque le taux intracellulaire de glucose sera suffisamment abaissé qu'apparaîtront les signes cliniques et électrocardiographiques.

Un décalage se conçoit bien entre hypoglycémie et manifestations cliniques. En effet un ou deux compartiments s'interposent entre vaisseaux et cellules nerveuses : perivasculaire et interstitiel, réalisant un "volant de sécurité".

Par ailleurs le passage du glucose à travers la membrane cellulaire peut ne pas être un simple phénomène de diffusion, analogue à son passage à travers la paroi capillaire. Un phénomène de phosphorylation peut intervenir bouleversant les lois physiques de diffusion et permettant à la cellule nerveuse de puiser encore du glucose dans le milieu intérieur déjà appauvri.

Un dernier élément intervient dans la rapidité de la chute du glycogène cellulaire : le déséquilibre entre le ravitaillement en glycogène et son utilisation. La cellule nerveuse en réduisant son activité peut retarder la servitude du niveau critique en glycogène.

Ainsi avant que le taux du glycogène intracellulaire ne se soit abaissé, la cellule aura puisé du sucre dans la réserve interstitielle puis dans son propre glycogène.

.../

Le décalage apparaît clairement.

Les auteurs expliquent la réascension glycémique spontanée au cours des accidents par la cessation d'absorption du glucose par les tissus, du fait même de l'hypoglycémie. Ils y ajoutent une glycogénolysie hépatique par adrénalino-sécrétion ou réaction végétative directe. Quant à la cessation des troubles par l'injection I V de glucose, elle se conçoit par le passage rapide du glucose pour diffusion dans les espaces interstitiels.

Les explications de ces auteurs permettent parfaitement de comprendre que les manifestations cliniques soient en retard sur l'hypoglycémie, que la glycémie puisse revenir spontanément à la normale. Mais par contre comment expliquer que, en dehors des lésions irréversibles, certaines manifestations persistent ou même apparaissent malgré une glycémie normale ou supérieure ?

C'est à cela que se sont attaché Bernard et coll.

Ils pensent que l'hypoglycémie n'est pas le seul facteur en cause, mais qu'un déséquilibre ionique cellulaire intervient.

L'insuline provoque une chute du K (Mercklen et coll. Laffon et coll.). Celui-ci est nécessaire pour Verson à la fixation du glycogène au niveau du foie. "L'organisme compense par la sortie du K cellulaire et limitation de l'excrétion urinaire. Et comme il n'y a pas de mouvement de l'ion Na au cours du coma insulinique, il s'ensuit un déséquilibre K/Na générateur d'oedème et d'hypotonie tissulaire".

Pour Laffon les modifications du rapport K/Na ont plus d'importance que le taux de la glycémie dans le déclenchement du coma. Un apport potassique et hydrique suffisant permet de rétablir cet équilibre et d'éviter le coma.

En l'absence de glucose disponible se produit une néoglycogénèse au dépens des protéides avec fuite du K cellulaire qui a tendance à aggraver le déséquilibre K/Na. C'est ainsi que chez leur sujet (carcinome) les courbes de la kaliémie montrent :

- une phase de compensation
- une phase d'hypokaliémie
- une phase d'hyperkaliémie, malgré arrêt de l'apport exogène.

Ils pensent que le K est alors dû à une fuite du K cellulaire dans le serum. Ce stade est celui de la défaillance cellulaire. Ils notent en outre une hypocalcémie terminale.

L'EEG montre dès le stade de compensation des signes de souffrance cellulaire (dysnycturie lente mêlée de figures paroxystiques sans localisation en foyer).

- Les lésions anatomiques des manifestations nerveuses peuvent se résumer en trois types mis en évidence par l'hyperinsulinisme expérimental de l'animal :

- altérations vasculaires : oedème, foyers hémorragiques, petechies, périvasculaires (Stieff et Tokay cités par Sendrail)

.../

- altérations cellulaires, représentées par des phénomènes de dégénérescence, focalisés ou diffus, de lyse, de vacuolisation et homogénéisation cellulaires (Gozzano - Weill, Liebert et Heilbrum, Accornéo, cités par Piccaluga et de Maurizi).

- altérations prolifératives traduites par des processus d'hyperplasie gliale plus ou moins diffuse.

Ces lésions anatomiques ont été décrites comme prédominant soit dans la corne d'Ammon et dans la substance grise de Soemmering (Tain cité par Sendrail), soit dans le cervelet et dans les cellules de Purkinje (Hedon et Loubatières), soit plus fréquemment, dans la zone cortico-méningée et avant tout, près de l'espace sous-arachnéidien, ce qui fait penser à Sendrail que la substance responsable de ces lésions se trouve à sa concentration maxima dans le liquide céphalo-rachidien.

Les lésions observées chez l'animal mort au cours des attaques d'hypoglycémie sont en fait beaucoup plus graves que celles retrouvées chez les animaux ayant survécu à celles-ci, qui sont représentées par des phénomènes de retraction nucléaire et cytoplasmique des éléments cellulaires (Sendrail).

D'ailleurs le retour à la normale, après les crises d'hypoglycémie spontanée amène à penser que les lésions y sont plus discrètes qu'au cours de l'hypoglycémie expérimentale et réversible. Mais la répétition et l'aggravation des crises en clinique humaine entraîne des séquelles témoignant de lésions irréversibles. Aussi Piccaluga et de Maurizi disent que l'on peut diviser les lésions nerveuses en deux chapitres : celui des accidents aigus et celui des accidents chroniques de l'hyperinsulinie.

Les protocoles d'autopsie des sujets morts d'hyperinsulinie montrent des lésions variables mais voisines de celles observées dans l'hyperinsulinie expérimentale : oedème, pétéchies ou suffusions hémorragiques, dégénérescence cellulaire et dendritique, autant de lésions n'ayant rien de spécifique, mais étant l'expression de l'asphyxie cellulaire que l'on rencontre dans de nombreuses affections. Voici qui est bien dans le sens des théories physiopathologiques.

Quant à la physiopathologie des séquelles musculaires (amyotrophies), Mulder et coll. après avoir donné l'opinion de :

Levrapt et Brette : dégénérescence des fibres musculaires par l'hypoglycémie prolongée,

et de Barris, Thorn et Richardson : altération des cornes antérieures de la moëlle,

exposent leur point de vue : neuropathie par dégénérescence simultanée des cornes antérieures et des nerfs périphériques.

Cas particuliers

Nous ne nous attarderons pas sur les formes selon l'âge, en dehors de celles de l'enfance.

Elles sont très rares (Mac Quarrie). Howard sur 14 cas d'hypoglycémie infantile relève 9 adénomes, 3 trouvés à l'opération, 4 découverts

à l'autopsie. Frantz du Babies Hospital n'a relevé aucun adénome. Sur 13 enfants atteints d'hypoglycémie idiopathique, 4 y ont cependant été opérés (âgés de 2 mois 1/2 à 7 ans). Aucune tumeur ne fut trouvée. Par contre dans 20 autopsies, pratiquées surtout chez des prématurés, une étonnante hyperplasie a été trouvée, bien que la plupart des enfants ne soient pas nés de mères diabétiques.

Mac Quarrie en 1954 insiste par contre sur la fréquence d'une hypoglycémie spontanée idiopathique de l'enfant dont le seul élément étiologique est un facteur héréditaire ou familial certain. En effet, dans 11 de leurs 25 cas ce facteur est évident, dans les autres il reste probable en approfondissant l'interrogatoire des antécédents familiaux.

La prédominance masculine y est nette 18 garçons contre 7 filles. 84 % des sujets avaient au-dessous de 2 ans. 76 % de 3 à 18 mois.

Aucun facteur nutritionnel n'y est à incriminer.

La biopsie pancréatique s'est révélée normale, sauf dans 2 cas avec absence de cellules A.

Le traitement en étant exclusivement médical, il importe donc de ne pas les opérer inutilement. Nous verrons au diagnostic les arguments en leur faveur.

La forme de la femme enceinte est intéressante non pas tant par son influence sur la grossesse que par la possibilité théorique de malformation foetale qu'elle représente.

En effet Duraiswami a étudié expérimentalement sur des oeufs de poules l'effet de l'injection d'insuline, la contre expérience étant faite par des injections de sérum, de parathormone, de calciferol, de P radioactif. Dans tous ces cas, aucune anomalie ne fut relevée. Par contre avec l'injection d'insuline, il a noté de nombreuses anomalies, essentiellement squelettiques. (oostogénis imperfecta avec fractures spontanées portant sur le tibia, spinabifida malformations vertébrales), mais également oculaires.

L'injection d'insuline inactivée (par l'acide méthylhydrochlorique) ne donnait aucune de ces malformations. Celles-ci apparaissaient après réactivation du produit par les alcalins.

L'atteinte élective du squelette et des yeux est expliquée par le grand nombre des cellules riches en cartilage hyalin, donc en glycoprotéines, dans ces organes.

L'auteur rapproche l'effet de la carence en enzyme de phosphorylation du groupe B (les malformations squelettiques humaines par dénutrition ou carence expérimentale en riboflavine sont bien connues) de l'effet de l'hypoglycémie insulinaire, un trouble du métabolisme cellulaire hydrocarboné étant commun. Il prévient expérimentalement l'effet de l'insuline par l'injection de Nicotamide et de Riboflavine.

L'expérience est certes intéressante, mais peut-on la transporter en clinique humaine ? Nous n'avons pas trouvé d'observation de nouveau-né malformé issu d'une mère porteuse d'un adénome langerhansien.

Nous citerons ici notre observation n° 3

Observation n° 3

Mme Bar..., âgée de 36 ans, présente les premiers troubles en 1957, au 3ème mois d'une deuxième grossesse (la première un an auparavant absolument normale), un matin elle ne se réveille pas.

Au 5ème mois survient le second malaise : perte de connaissance complète pendant 18 heures nécessitant le transport à l'hôpital.

Le 30 octobre 1957, devant 10 jours de retard on provoque l'accouchement. Le nouveau-né est normal. Dans les suites apparaissent vertiges, chutes, pertes de connaissance, de survenue presque quotidienne, sans que le sevrage effectué un mois après l'accouchement semble avoir modifié la clinique des troubles.

La malade est hospitalisée en janvier 1958. Formule sanguine, C C R, amylasémie, amylasurie, fond de l'oeil et champ visuel sont normaux. Par contre la glycémie est à 0,52 gr et la R A est abaissée à 18,8 mg (18). La malade sort le 10ème jour améliorée par le Cortancyl.

Le 3 avril 1959 la malade doit se faire de nouveau hospitaliser, les crises se reproduisant malgré des périodes de rémission.

Son poids est passé de 50 kgs à 65 kgs.

La glycémie est aux alentours de 0,60. Le taux de prothrombine est de 50 %. Une épreuve d'hyperglycémie provoquée dessine un triangle de 0,81. L'épreuve de jeûne abaisse la glycémie à 0,32 et le premier repas la fait remonter à 0,81.

Par ailleurs la région pyloro-duodénale et l'arc duodéal sont normaux à l'exploration radiologique. Il n'existe pas d'anomalie sur les coupes de D2 et D3.

Le 13 avril une splénoportographie n'apporte pas d'éléments nouveaux. Le 16 elle est opérée par le Pr Leger.

Médiane.

Le pancréas apparaît normal, on ne sent ni ne voit d'adénome, malgré un décollement duodéno-pancréatique, malgré un décollement du corps et de la queue du pancréas. On se décide pour une pancréatectomie de réduction avec splénectomie.

Sur la pièce on pratique des coupes en série de centimètre en centimètre. On trouve une lésion d'aspect adénomateux de la taille d'une petite cerise qui ne transparait pas sous la capsule antérieure et qui n'était pas de consistance anormale.

.../

A noter qu'une biopsie de l'isthme faite au cours d'intervention n'avait pas montré d'adénomatose langerhansienne.

Anatomie pathologique (P. Guyet)

Petite tumeur ovoïde située dans le parenchyme pancréatique, assez bien limitée, non encapsulée, avec des signes d'extension périphérique.

Elle est lobulée, traversée par un axe scléreux contenant des groupes acineux et même un canal excréto-pancréatique d'assez gros calibre.

La structure tumorale est homogène. Les cellules affectent une disposition endocrine trabéculaire qui n'apparaît que sur les colorations spéciales du réseau réticulinique. En effet, la prolifération cellulaire est dense et les capillaires étroits sont souvent invisibles, polyédriques avec un petit noyau rond riche en chromatine. Ce sont des cellules de type langerhansien que le Gomori et l'Azan montrent être des cellules B ou des cellules indifférenciées.

Malgré l'absence de capsule nette, la régularité de la formation, l'absence d'atypie cellulaire permet de la considérer comme un adénome langerhansien.

Si la vascularisation reste moyenne, le fait que cette tumeur soit très cellulaire et semble croître rapidement, justifie probablement les manifestations hypersecrétoires présentées par la malade.

Cette tumeur présente une particularité : on trouve une quantité considérable de corps cristallins. Ces cristaux se colorent au violet par la fuschine paralaldéhyde, en bleu par l'azan, en rouge par le gomori et le masson. Ils se situent dans les interstices cellulaires, peut-être dans les sinusoides. On peut donc les considérer comme formés à partir d'un principe des sécrétions cellulaires en présence. Ils sont morphologiquement tout à fait comparables aux cristaux de Lassus trouvés dans les urines des malades présentant une pancréatite chronique.

On s'explique mal leur présence ici, l'on ne saurait faire d'hypothèse, ni sur leur provenance, ni sur leur signification.

En résumé, adénome langerhansien à cellules B, apparemment extensif et fonctionnel.

Les suites sont simples (courbes de glycémie post-opératoires ci-jointes). L'épreuve d'hyperglycémie de contrôle le 2 mai est normale. L'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline (5 U) également.

Examens complémentaires :

8 avril 1959 :

Amylasémie : 40 U W (N = 8 à 32)
Amylasurie : 28 U W (N inf. à 64 U)

2 mai 1959 :

Hyperglycémie provoquée :

Glycémie :	avant ingestion de glucose	:	0,97	
	I/2 h après "	50 grs	:	1,70
	I h "	"	:	1,81
	IhI/2 "	"	:	1,40
	2 h "	"	:	1,06
	2hI/2 "	"	:	0,91

.../

glycosurie : avant ingestion : 0			
1h	après	"	: 10 grs
1h I/2	"	"	: traces
2h	"	"	: néant
2h I/2	"	"	: néant

5 mai 1959 :

Epreuve à l'insuline :

Glycémie avant l'injection : 0,97			
I/2h	après	"	5U : 0,91
1h	"	"	" : 0,84
1h I/2	"	"	" : 0,65
2h	"	"	" : 0,65
2h I/2	"	"	" : 0,88

La courbe de la glycémie post-opératoire a montré une hyperglycémie atteignant 2,34 le lendemain de l'intervention et était revenue progressivement à la normale en 10 jours.

Suites lointaines : La malade, revue récemment se porte tout à fait bien. Elle n'a plus jamais fait de crises hypoglycémiques. Elle est revenue à son poids antérieur, d'autant plus vite que pendant 6 mois elle a souffert d'une sensation de répletion gastrique à la moindre absorption d'aliments "comme si son estomac était trop petit". Ces troubles ont régressé spontanément.

Cette hypoglycémie survenue en cours de grossesse, n'a pas troublé celle-ci (les 10 jours de retard à l'accouchement peuvent-ils être mis sur le compte de l'affection ?). Le nouveau-né était normal. L'enfant âgé maintenant de 2 ans I/2 est en excellente santé.

L'exploration blanche a amené à pratiquer une pancréatectomie gauche dans laquelle on a retrouvé l'adénome.

Enfin l'examen microscopique a noté la présence de cristaux de nature inconnue, dont les significations nous échappe.

--:--:--:--

- Nous ne ferons que rappeler l'association possible d'une pancréatite chronique et d'un adénome. Elle est intéressante, venant illustrer l'effet Mansfield.

- L'association avec le diabète nous retiendra plus longtemps.

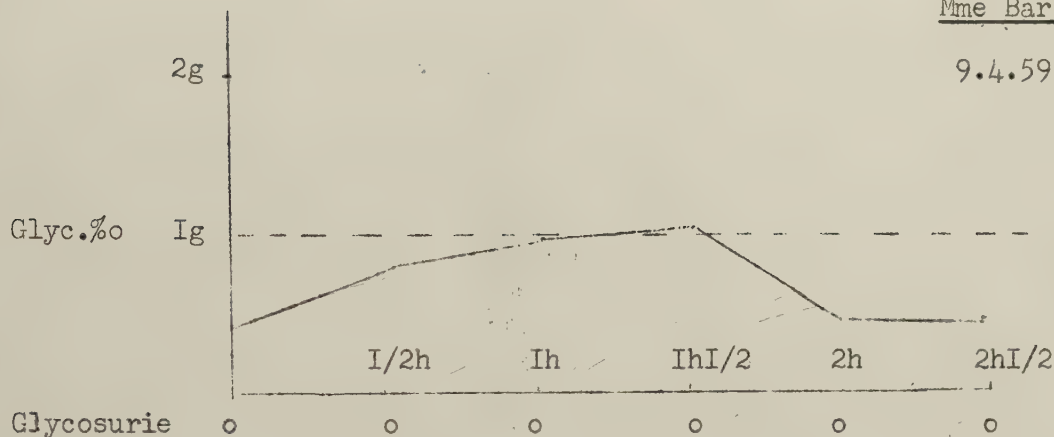
Ssobolew fut le premier en 1904 à attirer l'attention sur l'hypertrophie des îlots de Langerhans chez les diabétiques à propos d'un petit adénome de Imm I/2 associé à une hypertrophie diffuse des îlots

.../

Epreuve d'hyperglycémie provoquée

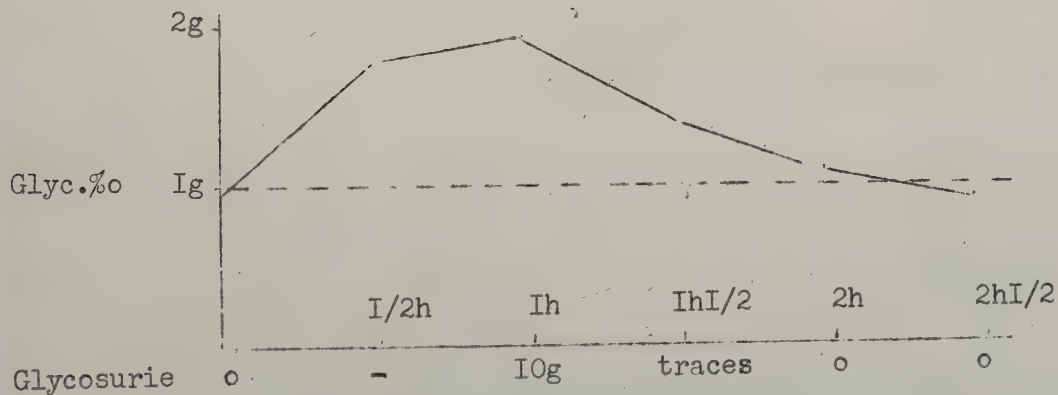
Mme Bar.

9.4.59



Triangle d'hyperglycémie : $\frac{2hI/2 \times 0,65}{2} = 0,8I$

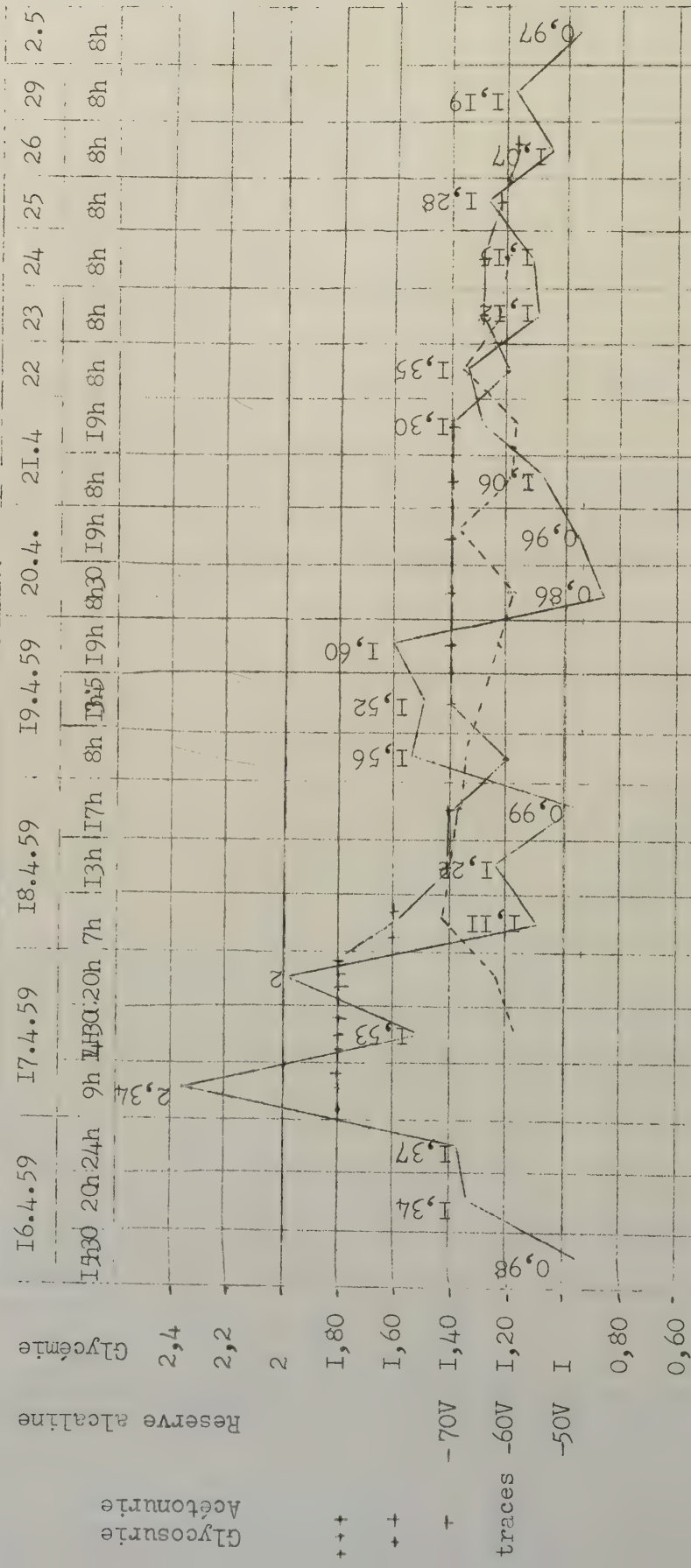
2.5.59



Triangle d'hyperglycémie : $\frac{2,5 \times 0,84}{2} = 1,05$

Courbe de Glycémie

Mme Bar.



Glycémie hop.
 A.A.
 Glycosurie)
 acétonurie)

Insuline

22V

0V

0V

Mac Callum en 1907 fit une constatation identique chez un garçon de 10 ans mort de coma diabétique.

Ils pensaient, avec Herxheimer, qu'il s'agissait d'une hypertrophie compensatrice à partir du tissu exocrine.

En 1927, Rosendahl rapporte le cas d'un diabétique faisant des accidents hypoglycémiques malgré les injections de sérum glucosé.

Le premier cas d'adénome fonctionnel chez un diabétique est celui publié en 1932 par Bielchowsky et Büchner.

En 1935 Bickel et coll. publiaient un cas de carcinome chez un diabétique.

Le 2ème adénome fonctionnel est celui de Van der Sar et coll. en 1955. La même année Hensler et Hertmann publiaient le cas d'un adénome découvert à l'autopsie d'un sujet dont le diabète s'était spontanément amélioré.

Depuis de rares cas d'adénomes fonctionnels ont été signalés, par Zhdanov en 1956, Mercer, Pollard et Owen 2 cas, Rac et Lewis, Haarstad en 1957, Gittler et coll. en 1958, portant le total des cas mondiaux à 9.

A côté de ces adénomes fonctionnels, il faut signaler quelques cas d'adénomes fonctionnels associés au diabète.

Lopez, Krüger et Dockerty en 1947 en signalaient 3 cas. Crain et Thorn 3 en 1949, Howard en 1950 en relevait 4. Depuis nous en avons retrouvé 2 cas dans la série de Feldman, et 1 cas de Rac et Lewis.

Le diagnostic des adénomes fonctionnels chez un diabétique traité par insuline est très difficile. Il repose sur :

- une courbe de tolérance au glucose montrant un tracé de type diabétique, mais sous-dénivélé.

- une courbe horraire de la glycémie, montrant des niveaux instables, sans rapport avec les injections d'insuline, mais par contre souvent avec les repas.

- Gittler a proposé également les tests à l'épinéphrine et à la tolbutamide.

- la disparition du moins momentanée des crises hypoglycémiques par un traitement à l'ACTH.

Par ailleurs, les adénomes se caractérisent par la relative fréquence des accidents vasculaires, notamment au cours des crises, à type d'angor ou d'accidents neurologiques, et la fréquence également des séquelles neuropsychiques après l'exérèse de l'adénome, dues peut-être non seulement au retard apporté au diagnostic, mais également à une sensibilité particulière du névraxe du diabétique.

.../

Enfin pour Van der Sar les données histologiques sont en faveur de la théorie de l'hyperplasie réactionnelle, à partir des tubules exocrines. Mais alors on peut se demander pourquoi les adénomes sont aussi exceptionnels chez les diabétiques.

- Les adénomes endocriniens multiples posent un problème intéressant

Si Crain et Thorn en 1949 avaient noté, sur les 258 cas de leur revue, des associations d'anomalies endocriniennes, et si Lopez-Krüger et Dockerty en 1947 avaient rapporté l'association d'une hypoglycémie par adénomatose et d'un hyperparathyroïdisme, ce sont Underdahl et coll. qui en 1953 se sont les premiers attachés à ce problème.

Ils rapportent 14 cas de la littérature où se trouvent associés deux par deux, ou même les trois à la fois une tumeur hypophysaire, un adénome langerhansien, une tumeur parathyroïdienne.

Ils amènent 8 cas de la Mayo clinique (portant à 22 le total). Une tumeur de la parathyroïde est présente dans tous les cas, 4 ont une tumeur hypophysaire, 5 y associent un adénome du pancréas, et dans les 3 autres existe une hypoglycémie sans adénome. En outre parmi les 8 cas, 2 comportent une polypose gastrique, dont un avec ulcère peptique. Un autre cas d'ulcère duodénal associé est signalé.

Les auteurs insistent sur le fait que dans ces associations il s'agit toujours de tumeurs multiples, ou d'adénomatose. Aussi leur semble-t-il que la découverte de tumeurs multiples dans une de ces glandes doit faire rechercher un hyperfonctionnement de l'autre, et une tumeur intrasellaire. De même, la coexistence d'un hyperfonctionnement ou d'une tumeur de 2 de ces 3 glandes représente une grosse suspicion d'hypertrophie de la 3-ème.

En 1954 Moldawer, Nardi et Racker, ajoutent aux 22 cas totalisés par Underdahl 3 cas de Wermer et 3 cas personnels (dont un seul avec adénome langerhansien) portant à 28 les cas associant des adénomes de plusieurs glandes.

Au total ils arrivent au tableau suivant :

12 cas associant une tumeur des 3 glandes					
8	"	"	"	"	hypophyse + parathyroïde
6	"	"	"	"	parathyroïde + pancréas
2	"	"	"	"	hypophyse + pancréas.

Un adénome du pancréas se trouve donc présent dans 20 cas.

Il est intéressant de noter que dans 2 cas de Wermer il y avait association d'adénomes et d'adénomatose.

Les auteurs disent, par ailleurs que l'on ne peut éliminer dans les cas où seules 2 glandes ont été trouvées atteintes, un adénome de la 3-ème passé inaperçu.

.../

Wermer ne pense pas qu'il y ait suffisamment d'arguments pour rapprocher de ce syndrome les adénomes des autres glandes (thyroïdes, médullo-surénales, glandes bronchiques) ni de la polypose gastrique (malgré les 2 cas de Underdahl). Par contre il est intéressant de noter que dans 25 % des cas d'adénomes multiples, il y a des ulcères peptiques (7/28).

Wermer pense qu'une anomalie génétique explique de telles associations endocriennes. Le même gène pourrait jouer un rôle dans la pathogénie des ulcères peptiques. Il est de fait que l'incidence familiale des cas 1 et 2 de Moldawer, les antécédents familiaux très suggestifs de 4 des cas de Underdahl, plaident plus en faveur d'un facteur génétique que du retentissement endocrinien produit par une tumeur d'une de ces glandes et prédisposant à un adénome dans les autres, (maladie dysmétabolique de Katsch).

Quant à l'association à d'autres anomalies endocriennes, elle est exceptionnelle ; aussi peut-il s'agir d'une simple coïncidence.

Nous avons relevé un cas d'adénome du pancréas chez un Addisonien (Sloper 1954) ; deux cas associés à une hyperthyroïdie : de Whipple (1952) et de Trukhan (1957).

L'association adénome Langerhansien et ulcères peptiques gastroduodénaux avait été publiée à plusieurs reprises par Sailer et Zininger - 1946 - Brown, Neville et Hazard en 1950 - Janowitz et Crohn en 1951 - Strøm-Forty et Barret - Cunningham, Howe et Evans en 1952 - Wermer en 1954. C'est cependant à Zollinger et Ellison en 1955 que revient le mérite d'avoir réuni ces deux éléments en un véritable syndrome, à propos de deux cas personnels. Cependant auparavant un rapprochement avait déjà été fait entre ulcères peptiques et pancréas (Elman et Hartman - Dragstedt et coll., Pott et coll.).

Zollinger et Ellison émettent l'hypothèse que dans leur syndrome, où l'adénome est en règle non fonctionnel, c'est le glucagon qui est responsable de l'hyperchlorhydrie. Ils ont, en effet, trouvé dans l'électrophorèse d'un de leurs cas une protéine anormale ayant les mêmes caractères électrophorétiques que celui-ci et des propriétés hyperglycémiantes.

Celui-ci agirait non par l'intermédiaire des vagues, puisque dans leur cas la vagotomie n'a pas diminué l'hypersécrétion gastrique, mais par action chimique ou hormonale directe sur les glandes gastriques.

Il est curieux de noter que dans 9 cas il s'agit de malades du sexe féminin.

En l'absence du caractère hypersécrétant de ces adénomes, le diagnostic reposera sur :

- la présence d'un ulcère peptique primitif, à siège inhabituel (2-e et 3-e duodénum-jejunum) où d'un ulcère peptique après gastrectomie.

- la très importante hypersécrétion gastrique, en dépit des traitements médicaux ou chirurgicaux adéquats.

- l'identification d'une tumeur non insulogène des îlots de Langerhans. Aussi, avant d'avoir recours à une gastrectomie totale, pour venir à bout d'une hypersecrétion gastrique, conseillent-ils la recherche minutieuse d'un adénome.

En 1956 Ellison, rapporte 5 nouveaux cas, dont 4 cancers et 2 hyperglycémiant. Il totalise alors 24 cas mondiaux. Il précise que la malignité de ces adénomes atteint 80 %. Il propose, avant de faire une gastrectomie totale pour ulcère peptique récidivant, de pratiquer une pancréatectomie gauche.

En 1957 Donaldson, Von Eigen et Dwight revoient les 21 cas de la littérature (ils ne retiennent que 19 cas des 24 relevés par Ellison) et notent :

- qu'il n'y a pas de preuve que la seule résection de la tumeur pancréatique (sans gastrectomie ou vagotomie) guérisse les ulcères peptiques. Une seule observation de Ellison apporte une guérison par simple exérèse de la tumeur pancréatique.

- que Eiseman et Maynard n'ont pas été capables de retrouver le glucagon dans le sérum de leur patient, ni aucun principe hyperglycémiant.

Ils veulent restreindre le syndrome de Z et E aux seuls adénomes non fonctionnels.

Ils mettent en doute l'existence d'un facteur ulcérogénique du pancréas, jusqu'à plus ample expérimentation.

Par contre, ils notent que 6 des 21 cas présentaient de multiples anomalies endocriennes (ce que Wermer avait déjà souligné).

- Un petit adénome chromophile pituitaire et une hyperplasie surren-
naliennne dans leur cas.

- Un adénome acidophile de l'hypophyse, un adénome parathyroïdien,
une adénomatosse surrénale dans le cas de Gerstel.

- des adénomes surrénaliens multiples dans le cas de Gordon et
Olivetti.

- Un adénome chromophile de l'hypophyse, un adénome parathyroïdien,
un adénome surrénalien avec polyposse gastrique chez un malade de
Underdahl et coll.

- Un adénome basophile de l'hypophyse, dans un cas de Ellison.

- l'association d'une hyperparathyroïdie, d'un adénome parathyroïdien d'une tumeur hypophysaire chez le malade de Eiseman et Maynard,

Ils disent en outre que chez aucun des 15 cas restant on ne peut affirmer l'absence d'anomalies endocriniennes multiples.

Ils se demandent si une relation n'existe pas entre tumeurs endocriniennes multiples et ulcères peptiques. Soit qu'une des tumeurs soit responsable de l'ulcère, soit qu'une mécanique encore inconnue soit responsable à la fois des ulcères peptiques et des tumeurs endocriniennes.

Depuis, Priest et Alexander en ont publié un cas, Planta 3 cas, Mac Gregor un cas, (d'adénome fonctionnel où il pose le problème de l'association d'un adénome fonctionnel et d'adénomes non fonctionnels, ceux-ci produisant le glucagon), Maynard et Point un cas. Enfin Oberhelman et coll. ont rapporté un cas de carcinome non fonctionnel avec ulcère peptique rebelle, traité par pancréatectomie totale, sans gastrectomie ou vagotomie surajoutée. Le résultat en a été une diminution de la sécrétion gastrique, avec guérison de l'ulcère et fermeture de la fistule gastrojejunocolique. Le recul était trop court (3 mois) pour que les auteurs aient pu en tirer une conclusion définitive. Mais la rémission clinique leur suggère que le facteur ulcérogénique avait son origine dans la tumeur des îlots du pancréas. Voici qui contredit Donaldson et coll.

Signalons que Leger et Carès, dans une revue de la question émettent l'hypothèse que le facteur hypersecrétant est la vagotonine. Celle-ci intervenant par l'intermédiaire du X, on conçoit l'heureux effet de la vagotonine dans les ulcères peptiques.

Au total, 27 cas de syndrome de Z et E ont été publiés jusqu'ici. Nous rappellerons que 20 % sont des adénomes bénins. 80 % des carcinomes.

LE DIAGNOSTIC -- = = = = =

Le diagnostic des adénomes langerhansiens du pancréas se fait en plusieurs étapes :

Il faut d'abord reconnaître l'hypoglycémie et ne pas s'en tenir au diagnostic d'épilepsie (erreur la plus fréquente d'après Breidahl), de psychose, de démence, d'accident vasculaire ou d'hystérie, d'affection digestive etc... L'erreur diagnostique est très fréquente puisque d'après Breidahl, elle atteint 50 % des cas (46 : 91). Elle peut cependant être facilement évitée si l'on pense à demander, au cours des malaises ou des accidents un taux de glycémie, d'autant plus que l'interrogatoire retrouve parfois la notion d'amélioration des troubles par l'ingestion de sucre.

- L'hypoglycémie une fois reconnue, il faut la rattacher à son origine pancréatique en éliminant :

.../

a) - Les hypoglycémies organiques :

affections hépatiques graves;
insuffisances hypophysaires ;
" surrénaliennes ;
" thyroïdiennes ;
les très gros fibromes ou sarcomes.

Un examen complet et les examens complémentaires explorant les divers territoires doivent y parvenir.

b) - Les hypoglycémies fonctionnelles :

Diabète rénal grave ;
Travail musculaire intense.

- Dès lors il reste à préciser, dans le cadre des hypoglycémies pancréatiques à quel type d'hyperinsulinie on a affaire. C'est là le temps le plus difficile.

L'hypoglycémie par pancréatite chronique peut être évoquée par l'histoire clinique et les examens complémentaires, mais un authentique adénome peut y être associé. De toute façon le traitement chirurgical est de mise.

Il est difficile par contre de reconnaître s'il s'agit d'une hypoglycémie pancréatique organique (tumorale ou par hyperplasie) ou d'une hyperinsulinie fonctionnelle.

En faveur d'une origine tumorale il faut retenir :

- l'importance de la périodicité des troubles - le matin à jeun - 2 à 4h après les repas.

- l'existence d'une triade de Whipple, théoriquement spécifique, mais qui cependant souffre quelques exceptions :

- le taux de glycémie en règle inférieur à celui observé dans toute autre hypoglycémie. (Souvent en défaut).

- la courbe de glycémie à jeun (typiquement normale mais sous-dénivelée).

en fait elle peut présenter tous les caractères.

- surtout l'épreuve du jeûne, ou de l'effort musculaire dont nous avons vu l'intérêt.

Enfin, pour Sendrail l'épreuve de tolérance à l'insuline (peu de sensibilité dans ces formes).

..../

Quant à l'épreuve thérapeutique par ACTH ou cortisone montrant une efficacité moindre dans les adénomes (Vorschulte), elle n'est pas interprétée par tous dans le même sens.

- En dernier lieu une aggravation dans le temps, qu'il ne faudrait pas atteindre, doit évoquer une origine tumorale.

En faveur d'une hyperinsulinie purement fonctionnelle plaident :

le terrain : anxieux, vagotonique
la survenue post-prandiale des accidents, jamais à jeun.
la symptomatologie en règle discrète, n'allant jamais jusqu'aux convulsions ou au coma.
l'absence d'aggravation dans le temps.

une épreuve de tolérance au glucose montrant une chute secondaire de la glycémie, ou un régime riche en hydrate de carbone faisant apparaître une hypoglycémie post-prandiale.

Une épreuve de tolérance à l'insuline enfin, objectivant une insulino-sensibilité.

En fait le diagnostic est souvent extrêmement difficile, et si dans le doute, Thomeret et coll. conseillent de surseoir à l'intervention, et de suivre l'évolution (la pancréatectomie de réduction pour hyperinsulinie fonctionnelle étant une erreur), Sendrail estime que toute hypoglycémie grave doit entraîner l'exploration chirurgicale.

- chez l'enfant, enfin, il faut éliminer l'hypoglycémie idiopathique, de très loin plus fréquente, d'autant plus qu'il est plus jeune. En sa faveur Mc Quarrie retient : la cédation clinique et l'élévation de la glycémie à jeun, la chute de l'éosinophilie sous l'action de l'ACTH. Celle-ci enfin, amène la guérison et confirme le diagnostic, éliminant ainsi l'hypothèse d'un adénome.

- T R A I T E M E N T -

Nous ne développerons pas le traitement des accidents aigus en particuliers du coma. Il est fait avant tout de sérum glucosé hypertonique. Cependant nous rappellerons que Bernard et coll. s'appuyant sur leur interprétation des accidents neurologiques, recommande l'administration de potassium dès la phase de compensation, sans attendre les chiffres sanguins anormaux. Ils recommandent de s'aider du rhéotome électronique pour préciser l'hypokaliémie cellulaire.

Le traitement curatif des adénomes du pancréas ne saurait être que chirurgical. Celui-ci ne doit pas être trop longtemps différé, faute de quoi deux complications apparaîtront : les séquelles neuropsychiatriques irréversibles; une obésité gênant considérablement et aggravant l'intervention.

Toutefois un traitement médical a pu être proposé, qui pourra parfois préparer le malade à l'opération ou représenter une véritable épreuve diagnostique.

La diététique (Harris) est faite de repas peu abondants, mais fréquents avec peu de glucides, mais à base de protides et surtout de lipides.

- l'ACTH (25 à 75 mgr par jour)

- la cortisone 50 mgr/j peuvent pendant un certain temps éviter les accidents (De Peyster et Gilchrist). La cortisone donnerait de meilleurs résultats (Osnes et Thorsen). Mais leur action s'atténue progressivement et les crises réapparaissent. Leur action durable serait un argument contre les adénomes (Brown, Mc Quagrie).

- l'adrénaline aurait une action préventive sur les crises, mais ne saurait être utilisée systématiquement.

- Quant à l'alloxane, outre sa toxicité, elle a l'inconvénient majeur d'être inefficace (Brunschwig).

- En fait, hors la chirurgie, point de salut.

Le traitement chirurgical sera préparé par :

- des soins pré-opératoires indispensables :

régime riche en protide ;
régulation de la Kaliémie ;
serum glucosé I.V. les 2, 3 jours précédant l'opération
serum glucosé à 5 % une heure avant celle-ci.

- la technique doit être rigoureuse :

la voie d'abord est multiple :

- transversale, très pratiquée par les américains
- oblique costo-sus-ombilicale gauche
- médiane.

Leger après avoir effectué la deuxième s'est arrêté à la 3-ème qui donne un jour très suffisant et est de réparation plus facile et plus rapide. Cependant, en cas d'obésité, il préfère la transversale.

- l'exploration doit être extrêmement poussée et minutieuse (Aird)

Il faut en effet se rappeler :

- la fréquence de la petitesse de la lésion
- la possibilité de sa multiplicité
- l'existence de siège ectopique

La face antérieure du pancréas est découverte après ouverture de l'arrière cavité des épiploons par section du ligament gastro-colique.

Mais ceci laisse trois zones inexplorées :

- la partie haute du segment juxta-isthmique de la tête,
- la partie basse de celle-ci, cachée par l'extrémité droite du méso-colon transverse
- le processus unciné.

.../

Par section de la veine gastro-épiplosique droite on parvient à dégager la 1ère. Par désinsertion de la racine du mezo-colon transverse on dégage la 2ème. Seul le processus uncinatus demeure invisible.

Pour la face postérieure, 3 portions sont à distinguer :

- corps et queue sont mobilisés avec la rate et les vaisseaux spléniques par clivage du mezo-gastre postérieur.
- le col apparaît après section des vaisseaux spléniques à leur origine.
- la tête est dégagée par un décollement duodéno-pancréatique.

Quant au processus uncinatus on parvient à le dégager des vaisseaux mésentériques en le faisant glisser vers la droite, avec le 3ème duodénum après section du ligament de Treitz qui fixe l'angle duodéno-jéjunal. Cette manoeuvre ne devant être effectuée qu'après libération de la tête, une rotation trop précoce pouvant arracher la veine pancréatico-duodénale inférieure.

Au terme de ces manoeuvres, seule la face postérieure de la queue et du corps reste masquée par les vaisseaux spléniques. L'exploration n'en est possible qu'après résection corporéo-caudale. Mais celle-ci est en règle pratiquée quand l'exploration reste vaine.

Auparavant, Leger conseille de faire une pancréatographie Wirsungienne qui peut montrer une déviation du canal témoignant de l'adénome.

En dernier lieu une exploration complète recherchera un éventuel adénome ectopique dont on a vu les principaux sièges.

En fait une recherche aussi poussée est délabrante, et il faut reconnaître avec notre maître le Pr. Leger qu'elle est certainement rarement poussée aussi loin. Et l'obésité là encore gêne considérablement l'exploration, c'est une raison de plus pour ne pas la différer trop longtemps.

Quoiqu'il en soit, le bilan achevé, deux éventualités se présentent :

1° - L'adénome a été découvert. Il reste à faire le choix entre énucléation ou résection.

Howard, bien que dans sa statistique leur mortalité soit un peu supérieure à celle des pancréatectomies partielles (9,5 % contre 8,3 %), est partisan des simples énucléations.

Cependant de nombreux auteurs pensent que la 2ème est préférable :

- car il existe souvent une hyperplasie de voisinage (Cf cas 6)
- car les adénomes peuvent être multiples
- car elle prévient mieux la récurrence et la production de glucagone, et par conséquent le diabète post-opératoire (Kulhartz cité par Leger).

2° - L'exploration ne découvre pas l'adénome. C'est alors que se pose la question de la pancréatectomie corporéo-caudale de principe.

Elle a à son actif des éléments favorables :

.../

- s'il ne s'agit pas d'un adénome, mais d'une adénomatosé, elle peut amener une régression, ou une guérison des crises hypoglycémiques,

- s'il s'agit d'un adénome, elle donne, à en croire les statistiques 50 % de chance de l'emporter. Et de fait de nombreuses observations en font

Elle a à son passif des inconvénients certains :

- s'il s'agit d'une hypoglycémie fonctionnelle, la pancréatectomie de réduction est certainement une erreur (Thomaret et coll.).

- s'il s'agit d'un adénome laissé dans le pancréas restant, contrairement aux dires de Waugh qui aurait observé une amélioration d'une année Vossshulte et Becker ont insisté sur la gravité de cette opération : sur 25 malades porteurs d'adénome non trouvé à l'exploration, 17 sont morts, les 8 ayant subi une résection large sont morts dans les suites immédiates (un lot important de cellules A compensatrices ayant été emporté).

Même en cas d'évolution immédiate moins défavorable, un adénome resté dans le segment céphalique continuera à se manifester, amenant à des interventions répétées, parfois jusqu'à trois (de Peyster et Gilchrist, van Büchem et Eerland, Engelhard et Kooreman pour les seules dernières années).

Ainsi, pour être assuré d'enlever l'adénome, faudrait-il faire une pancréatectomie totale. Mais une telle opération peut-elle être pratiquée sans la certitude absolue qu'il s'agit bien d'un adénome ?

Aussi Waugh a-t-il proposé, lorsque l'adénome n'est pas trouvé, d'adopter l'attitude suivante : faire une pancréatectomie gauche. L'examen immédiat de la pièce découvre alors parfois la tumeur. Sinon il reste à choisir de faire une pancréatectomie totale en un temps ou en deux temps, l'attente permettant parfois de trouver l'adénome à un examen plus attentif de la pièce, ou de constater une guérison clinique.

Leger espère en l'examen histologique extemporané pour tirer les arguments sur la conduite à tenir. Celui-ci doit être pratiqué sur coupes congelées. Seule la coloration à l'argent est possible, mais nous avons vu que selon Ferner elle permet de reconnaître la proportion de cellules A et B. Par ailleurs, le nombre et la taille des îlots sont reconnus. La prédominance de cellules A étant en faveur d'un adénome, celui-ci doit être recherché très attentivement, et l'on doit redouter une pancréatectomie de réduction ne l'emportant pas.

Au total, en cas d'exploration blanche, la plupart des auteurs conseillent-ils de pratiquer une pancréatectomie gauche avec étude immédiate de la pièce, si possible avec examen extemporané, afin de savoir si l'on doit s'en tenir là, ou aller jusqu'à faire une pancréatectomie totale. Celle-ci en effet ne saurait être pratiquée sans la certitude qu'il existe une tumeur et que celle-ci n'est pas emportée dans la pancréatectomie caudale.

De Peyster et Gilchrist pour savoir si on a oté dans la pancréatectomie gauche un adénome imperceptible proposent deux moyens :

.../

- l'examen histologique par coupes en séries de la pièce,
- l'étude de la glycémie avant et après la réduction. En effet, si l'adénome éa été enlevé, celle-ci doit immédiatement s'élever. La persistance d'un taux bas représentant une forte suspicion de tumeur restante.

Lorsqu'on s'en est tenu à une pancréatectomie gauche, Bernhardt souligne l'intérêt de l'examen histologique post-opératoire, dont le résultat peut être schématisé en trois cas :

1° - Il y a diminution du rapport B/A par augmentation de cellules A : il faut soupçonner un adénome restant si celui-ci n'est pas trouvé dans la pièce. En l'absence de guérison, une réintervention est alors indiquée et il faut plutôt faire une pancréatectomie totale qu'une nouvelle pancréatectomie de réduction si l'exploration est encore nulle.

2° - Il y a augmentation du rapport B/A : ceci affirme une hyperplasie portant sur les seules cellules B, et invite à une intervention itérative si les troubles persistent.

3° - Le rapport B/A est normal : ceci est un argument contre un adénome méconnu, et par conséquent contrindique une pancréatectomie totale en cas de récurrence.

Telles sont les difficultés de l'exploration et des indications thérapeutiques. Le nombre des explorations blanches est assez constant dans les différentes séries étudiées. Ce qui semble avoir varié est le résultat des pancréatectomies pratiquées dans ces cas.

Aird estime entre 65 et 75 % le nombre des adénomes trouvés à l'intervention.

Howard aboutit à des chiffres assez voisins :

- sur 319 hypoglycémies opérées (238 tumeurs) :
 - 201 tumeurs furent trouvées à l'opération, traitées 133 fois par énucléation, 48 fois par pancréatectomie partielle, ou subtotale.
 - 118 explorations furent blanches (36,5 %).
 - 12 adénomes furent trouvés dans la pièce de pancréatectomie (10 %)
 - 25 le furent secondairement : 12 à une réintervention, 13 à l'autopsie.
 - 81 fois la tumeur ne fut pas trouvée.
- sur 77 pancréatectomies pour tumeur non trouvée on trouve :
 - 12 adénomes
 - 8 hyperplasies des îlots
 - 8 hypertrophies des îlots
 - 2 pancréatites chroniques
 - 46 pancréas normaux
 - avec 15 guérison dans ceux-ci (32,5 %).

Le total des résultats satisfaisants dans les pancréatectomies pour tumeurs non trouvées à l'exploration est de 46,4 % des cas.

Breidahl et coll. relèvent des résultats comparables :

- sur 91 cas d'hypoglycémie (76 tumeurs)

64 tumeurs furent trouvées à l'intervention

27 explorations furent blanches (30 %)

17 pancréatectomies partielles y furent pra

7 adénomes furent trouvés dans la pièce de
pancréatectomie (26 % des explorations b

5 tumeurs furent découvertes secondairemen
une à la réintervention, 4 à l'autopsie.

15 pancréas étaient normaux dans lesquels il
y a eu 3 guérisons (20 %).

Les tumeurs furent enlevées 48 fois par exérèses locale
26 fois par pancréatectomie (manquent 2 cas), dont 3 fois par pancréatectomi
totale.

Au total il faut noter :

- la fréquence supérieure des énucléations malgré l'intérêt
théorique des résections;

- l'amélioration des résultats dans la série de Breidahl. En
effet si le nombre d'explorations blanches n'y est guère inférieur, par cont
le nombre d'adénomes trouvés dans les pièces de résection y est supérieur.
Peut-être cette différence est-elle le fait de résections plus larges,
donnant plus de chance d'emporter l'adénome;

- la proportion importante et paradoxale des guérisons dans
les pancréatectomies sur organe sain.

Dans notre courte série de 6 cas, la répartition est la suivante :

- 1 adénome restant découvert à l'autopsie

- 1 adénome trouvé dans la pièce de pancréatectomie gauche

- 4 adénomes trouvés à l'exploration

En effet au cas non fonctionnel, manifesté par des signes de
pancréatite chronique, déjà mentionné, il faut ajouter les 3 observations
suivantes :

Observation n° 4 :

La malade Mlle B., âgée de 20 ans, semble avoir ressenti les
premiers troubles en janvier 59. Il s'agissait de crises survenant en règle
le soir, vers 18 h, marquées par une perte de l'attention, une sensation
d'asthénie intense, des vertiges avec démarche ébrieuse, des trémulations
faciales, mais sans sueurs ni convulsions. Aucun rapprochement n'est fait
alors par la malade entre les troubles et l'horaire des repas.

En mars 59, elle présente par deux fois, aux sports d'hiver, un
état de somnolence matinale très important : elle ne peut se réveiller.

Le 28 mars elle entre dans un état stuporeux à début matinal,
qui l'amène à être hospitalisée le 27 dans le Service du Dr Garcin.

Il ne s'agit pas d'un coma vrai, mais d'une obnubilation, avec mutisme, immobilité incontinence spinctérienne. Il existe des trémulations faciales, une légère raideur rachidienne, mais ni sueurs ni trismus, l'examen neurologique est strictement normal. Par contre l'E E G est très perturbé.

Un dosage glycémique est alors pratiqué qui se révèle à 0,26 %. L'administration de sérum glucosé fait immédiatement se dissiper tous les troubles et normaliser presque complètement l'E E G.

Les autres examens biologiques et les examens endocriniens sont normaux.

Devant la profondeur et la longueur des accidents hypoglycémiques, leur origine pancréatique est évoquée, et la malade est adressée au Pr Leger pour splénoportographie et exploration chirurgicale le II avril 1959.

La splénoportographie est normale, la pression est à 18. Il existe seulement une angulation de la veine splénique.

Toutes les constantes biologiques, hormis les glycémies sont normales. Un traitement par le Cortancyl fait céder la somnolence.

La malade est opérée le 22.IV.59.

Médiane.

Effondrement du ligament gastro-colique.

Il existe sur la face antérieure de l'isthme pancréatique, près du bord supérieur une petite formation tumorale saillant sous la capsule, enchatonnée dans le tissu pancréatique, de la dimension d'une petite cerise, de coloration jaune-rosée, un peu translucide, dont on pratique l'exérèse extra-capsulaire.

L'examen extemporané montre, au milieu de tissu pancréatique normal, une formation nodulaire arrondie, bien limitée, avec capsule, qui n'est sûrement pas un ganglion, sans doute s'agit-il d'un nésioblastome.

On pratique un décollement duodéno-pancréatique qui ne permet pas de percevoir d'autres formations tumorales au niveau de la tête.

Etant donné le résultat positif de notre exploration, on ne pratique pas de décollement spléno-pancréatique qui risque toujours de compromettre la vitalité de l'organe.

A noter que la tumeur est développée exactement à la face antérieure de l'artère splénique que l'on a liée au cours de l'opération.

Dans les suites opératoire la malade signale que son réveil matinal est plus net.

Une discrète hyperglycémie est notée pendant une dizaine de jours. Aucune nouvelle crise n'apparaît.

Examen histologique : (P. Guyet) :

Petite tumeur ovoïde de la taille d'un pois, assez bien limitée mais non encapsulée, située en plein parenchyme pancréatique.

Les cellules sont petites, cubiques ou polyédriques avec un fin noyau ponctiforme. Elles se disposent en travées monocellulaires, anastomotiques ou enroulées, reproduisant l'aspect insulaire; elles sont toujours irriguées par un réseau vasculaire "endocrine" abondant. Au centre de la tumeur, les cavités vasculaires dilatées prennent un aspect angiomateux.

.../

On est donc en présence d'une tumeur endocrine du type insulaire langerhansien que l'on peut morphologiquement considérer comme bénigne devant la parfaite régularité architecturale et cellulaire des formations.

Il s'agit donc d'un adénome langerhansien.

Des colorations spécifiques (Azan-Gomori) montrent que les cellules de l'adénome sont toutes ou presque des cellules du type B (de très rares cellules de l'adénome sont toutes ou presque des cellules du type B (de très rares cellules A en périphérie) et que les granulations sont nombreuses. Ceci allant de pair avec l'hypervascularisation d'ensemble, expliquent les signes cliniques d'hyperfonctionnement.

è Dans le pancréas exocrine proche, on trouve des flots nombreux et plutôt volumineux; leur formule cellulaire est normalement équilibrée.

En résumé : adénome langerhansien à cellules B, présentant les caractères habituellement reconnus d'un hyperfonctionnement sécrétoire.

Aucun signe histologique de malignité.

Examens de glycémie :

pré-opératoires :

le 27.III.59	0,26
le 28.III.59	0,61 (après sérum glucosé)

cycle glycémique :

le 31.III.59	7 h	0,69
	11 h	0,71
	15 h	0,72
	19 h	0,78
	23 h	0,71
	3 h	0,61

le 17.IV.59 au cours de traitement par Cortancyl

8 h	0,85
12 h	1,55
16 h	1,65
8 h	1,10

hyperglycémie provoquée :

témoin	0,59
après 1h	1,04
2h	1,18
3h	1,11
5h	1,27

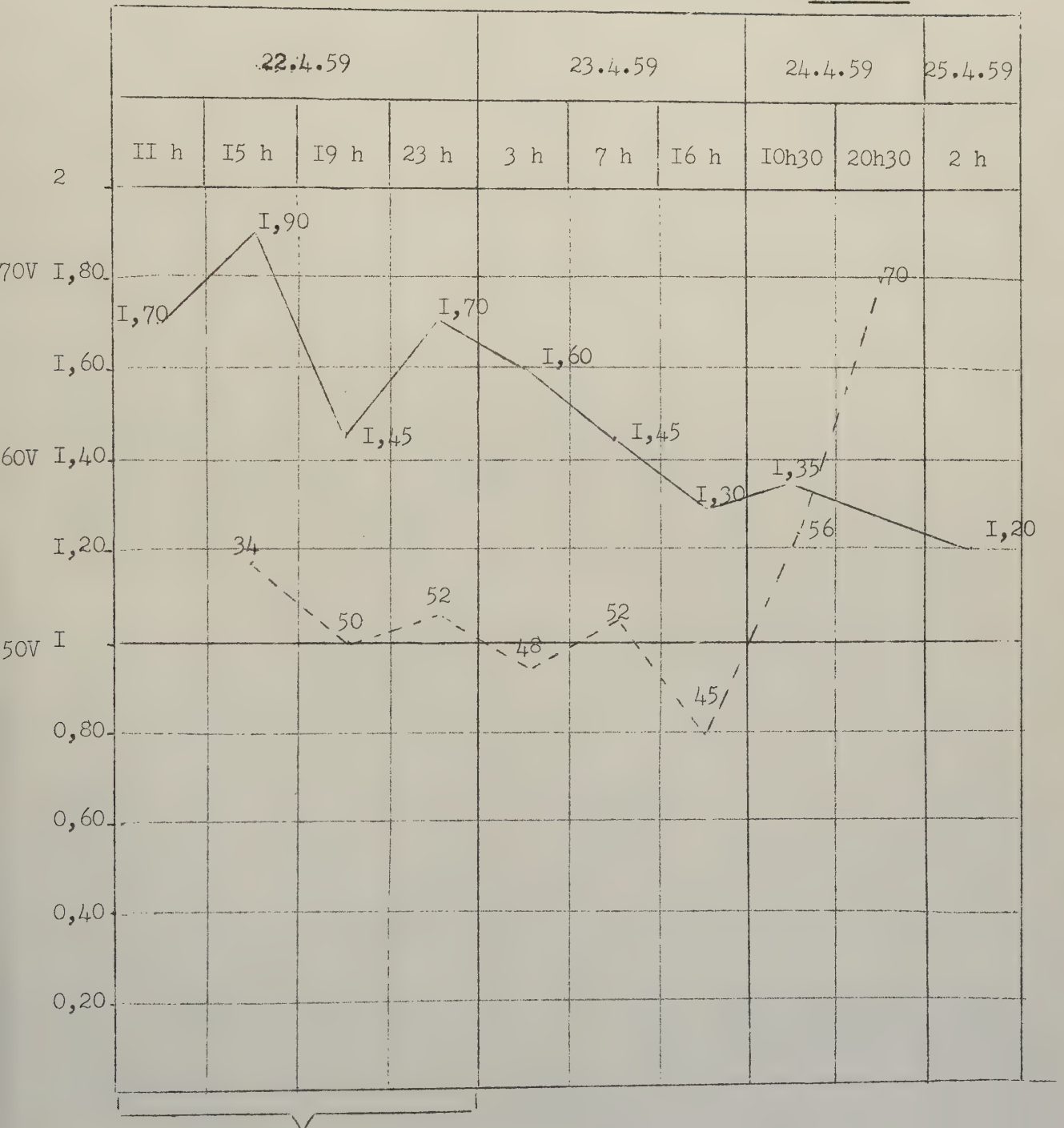
post-opératoires : (voir courbe)

4 mai :

cycle glycémique :

8 h	1,10
12 h	1,30
16h30	1,40
8 h	1,15

Mlle. BOUR.



Le malade n'a pas eu de
serum glucosé

5 mai :

Hyperglycémie provoquée :

témoin	I,15
I h	I,40
2 h	I,05

7 mai :

Hypoglycémie provoquée : (5 U ins. I V)

témoin :	I,05
I h	0,70
2 h	I,20

Des nouvelles récentes nous apprennent que la malade n'a plus jamais fait de crises hypoglycémiques, sa glycémie oscille entre I,10 et 0,92. Par contre, cette jeune femme, jusqu'alors parfaitement réglée, a souffert pendant les six mois qui ont suivi l'intervention de perturbations du cycle menstruel qui ont cédé difficilement par un traitement endocrinien.

Commentaires : Le diagnostic, ici, a été porté rapidement, malgré l'horaire inhabituel des accidents. En effet le dosage de la glycémie a tout de suite été pratiqué, c'est dire que la demande de cet examen doit passer dans les automatismes, en présence de tout trouble neuropsychique. Ainsi seront évités les longs errements si néfastes.

L'intervention a provoqué un bouleversement de l'équilibre endocrinien de l'appareil génital.

-:-:-:-

Observation 5 : Publiée dans Bull. mém. Soc. méd. Hop. de Paris 1959, 30-31 p. 1001-10 ; et dans la Presse Médicale 13 fév. 1960, 68, 270.

M. Bl..., âgé de 40 ans, est soigné depuis 9 mois pour hydarthrose tuberculeuse du genou gauche (avec preuves bactériologiques), lorsqu'apparaissent en mars 1957 les premiers troubles psychiques : propos incohérents, bafouillement, durant trois minutes. Quelques jours plus tard, il fait une chute et roule de droite à gauche, en ricanant, les yeux vagues, ne répondant pas, pâle puis pris de pleurs. Il reprend son aspect normal en 5 minutes.

Puis des crises se répètent, avec comportement absurde suivi de reprise de conscience avec amnésie.

Le 29 avril, l'examen neurologique est normal, de même que l'E E G et le L C R. La vitesse de sédimentation n'est pas accélérée. Une méningite tuberculeuse est écartée et l'on pense à des accidents psychiques de l'isoniazide. Le traitement tuberculostatique est interrompu.

Cependant les crises se répètent, accompagnées parfois de secousses myocloniques du membre inférieur droit et des deux mains.

.../

Le 7 juin, en fin d'après-midi, survient une crise temporale gauche. L'examen neurologique pratiqué une heure après s'avère normal, les troubles du langage ont disparu.

Le 11 juin après une crise identique, l'EEG met en évidence des signes de souffrance cérébrale à prédominance temporo-frontale gauche : ondes lentes isolées temporales gauche. L'hyperpnée fait apparaître des ondes D très amples temporo-frontale gauche. Iterative, elle désorganise le tracé, multiplie les ondes lentes isolées jusqu' à constituer un D permanent bilatéral et symétrique.

Les jours suivants, les crises deviennent pluriquotidienne, avec myoclonies, troubles du langage, perte des urines. Un tuberculome cérébral est évoqué. Une première encéphalographie gazeuse est pratiquée, qui s'avère normale, hormis une hyperalbuminorachie à 0,45.

Le malade est soumis à un traitement anti-épileptique, et pendant 7 mois on observe un intervalle libre. Cependant le sujet reste déprimé, anxieux, hyperémotif, apragmatique, et en janvier 58 les crises réapparaissent, mais moins typiques et mêlées de manifestation neuropathiques.

Un EEG montre à 8 mois d'intervalle les mêmes anomalies à siège temporal gauche, une seconde encéphalographie gazeuse se montre tout à fait normale.

A partir de ce moment, les crises se multiplient jusqu'à plusieurs par jour. Le 2 avril 1958, le malade fait un premier état de mal épileptique qui dure vingt quatre heures. Le 10 avril 1958, il fait un deuxième état de mal qui se prolonge trois jours. Au sortir du coma, on observe un état confuso-onirique qui persiste plusieurs jours et se caractérise par la remarquable prédominance d'hallucinations vestibulaires. A cette époque l'examen neurologique montre l'existence de signes neurologiques déficitaires dont certains paraissent traduire une souffrance pédonculaire (nystagmus vertical). L'examen vestibulaire instrumental confirme l'existence d'un syndrome vestibulaire central.

Ainsi donc évoluent depuis treize mois, au décours d'une hydarthrose tuberculeuse du genou, des crises psycho-motrices intéressant le lobe temporal gauche et aboutissant à deux états de mal très graves avec signes de souffrances pédonculaires. On décide une exploration neuro-chirurgicale dans l'hypothèse présumée favorable ou un gros tubercule temporal gauche pourrait comprimer le pédoncule. Cette exploration pratiquée le 28 avril 1958 (Dr Houdart) se révèle négative. L'examen histologique du prélèvement ne montre que des lésions non spécifiques d'ailleurs discrètes, analogues à celles qu'on peut voir après un état de mal.

Les crises cessent à nouveau complètement pendant les deux mois qui suivent l'opération, puis elles reprennent, mais cette fois avec un horaire fixe matinal qui oriente enfin vers le diagnostic d'hypoglycémie. La confirmation biologique en est alors vite établie. La glycémie à jeun est trouvée successivement à 0,57, puis 0,40 les 26 et 27 juin 1958. Le cycle glycémique confirme l'importance de cette hypoglycémie spontanée.

Les études EEG permettent de vérifier le rôle de l'hypoglycémie sur les altérations des rythmes cérébraux et leur correction par l'injection ou l'ingestion de sucre.

L'étape étiologique du diagnostic devait encore comporter trois mois pendant lesquels, sous l'influence d'un régime de multiplication des repas avec restriction relative des hydrates de carbone, le malade ne fait plus aucune crise. En fait, son hypoglycémie s'aggrave comme le montre un nouveau cycle glycémique. Une laparatomie exploratrice est alors réalisée à notre demande par le Pr Leger. (Le 21.IX.1959).

L'incision médiane met d'abord en évidence une énorme vésicule tendue à éclater. On terminera en conséquence l'intervention par une cholécystostomie qui évacuera de la bile blanche. On effondre ensuite le petit épiploon. La face antérieure de l'isthme pancréatique est normale. Biopsie pancréatique normale ; pas d'anomalies des îlots (Dr Nezelof). On effondre enfin le ligament gastro-colique et l'on découvre sur la face antérieure de la queue du pancréas, un adénome de la taille d'une petite prune, rouge foncé, dont on pratique l'exérèse.

Examen anatomo-pathologique (Dr Nezelof) :

L'examen macroscopique montre une tumeur compacte carnacée, pesant 30grs avant toute fixation. La coupe est homogène, rosée et dépourvue de formation kystique. La surface est discrètement lobulée. Les limites en sont nettes, tant dans sa périphérie que dans son insertion pancréatique. Cette pièce a été photographiée et a été fixée dans le Duboscq-Brazil. L'étude histologique confirme la nature endocrinienne de la tumeur, montrant des cordons constitués de deux ou trois assises de cellules, séparés par de larges sinusoides remplies d'hématies. Les cellules s'appuient sur un réseau régulier de fines fibres collagènes et réticulaires. La cytologie est rassurante, car il n'a été constaté ni mitose anormale ni monstruosité nucléaire évidente, de sorte que cette tumeur peut être valablement considérée comme un adénome. Les cellules sont essentiellement polyédriques, possèdent un rapport nucléo-plasmique faible et un cytoplasme faiblement éosinophile. Malgré de nombreux essais conduits sur des secteurs différents de cette tumeur, il a été impossible de mettre en évidence la moindre granulation caractéristique de cellules B des îlots de Langerhans. A cet égard, la coloration différentielle de Gomori et la fuchsine paralaldéhyde de Cabe sont restées obstinément négatives. Cette négativité a été constatée à plusieurs reprises, elle ne peut être attribuée à un défaut technique, car des coupes témoins, fixées dans les mêmes conditions et colorées dans le même temps, ont montré des cellules A et B. Le même échec a été enregistré sur les cellules des îlots de Langerhans appartenant au parenchyme pancréatique macroscopiquement sain, biopsié au cours de l'intervention. On peut se demander ainsi si cette dégranulation des cellules langerhansiennes n'est pas liée aux injections pré-et péroperatoires de sérum glucosé. Conclusion : adénome langerhansien, hypoglycémiant, pesant 30 grs, cytologiquement bénin, dans lequel il n'a pu être mis en évidence les granulations caractéristiques des cellules B (Dr Nezelof).

.../

Les suites opératoires sont très satisfaisantes. Avant l'intervention, à 7h 30, la glycémie était à 0,59. Au moment de la découverte de l'adénome, le malade a reçu 7 grs de glucose I.V. Pendant la dissection de la tumeur, à 8h 30, la glycémie était à 1,21 grs; il a reçu néanmoins 1,75 grs de glucose. En fin d'intervention, à 9h 30, la glycémie est montée à 1,77 grs. Elle va continuer à grimper dans la journée : 2,50 grs à 11h ; 3,33 grs à 16h 30. Elle reste élevée entre 1,66 grs et 1,85 grs pendant les deux jours suivants. Elle se stabilise à des chiffres normaux au quatrième jour, et elle s'y maintiendra désormais.

Depuis cette intervention, avec un recul qui dépasse maintenant un an, la glycémie est remontée à des chiffres normaux, l'EEG est normalisé, le malade est en excellent état physique et psychique et il a repris la direction de ses affaires qu'il avait abandonnées depuis trois ans. Il a cependant refait 2 crises comitiales, vraisemblablement liées à des lésions cicatricielles encéphaliques.

Examens complémentaires :

Pré-opératoire :

cycle glycémique I3.VII.58

7h	0,52 (malade inconscient)
9h	0,55 (après reprise spontanée de la conscience)
11h	0,96
13h	1,20
15h	0,96
17h	0,79
19h	0,72
21h	0,48
24h	0,48
6h	0,55 (perte de conscience)

hyperglycémie provoquée (50 grs de glucose per os) 4. VII.58

à jeun	0,72
30'	1,16
1h	1,38
2h	1,38
2h 1/2	0,86
3h	0,77

cycle glycémique octobre 58 (après régime de Kohn ayant fait disparaître les crises)

7h30	0,65
11h	0,53
13h	0,65
16h	0,60
19h	0,27
22h	0,34

.../

Post-opératoires :

cycle glycémique : 21.XI.58

7h 30	0,59 (avant intervention)
8h 30	1,21
9h 30	1,77 (fin d'intervention)
11h	2,50
16h 30	3,33

cycle glycémique de contrôle : 29.I.59

7h 30	0,89
10h 30	0,90
13h 30	1,11
16h 30	1,12
19h 30	0,98
22h	1,05
7h	0,91

Commentaires :

Cette observation mène à quelques réflexions :

- Le diagnostic d'hypoglycémie est facile si l'on y pense et si l'on demande un dosage du sucre sanguin. Sinon le diagnostic reste longtemps erroné et de vaines explorations neurologiques sont pratiquées et répétées.

- Une fois le diagnostic posé, il reste à préciser l'étiologie organique ou fonctionnelle de l'affection. L'importance des manifestations neuropsychiques plaide pour la première.

- Cette observation est un exemple de la difficulté fréquente de la mise en évidence des granulations, malgré tous les soins techniques apportés.

-:-:-:-

Observation 6 : Publiée dans la Presse Médicale n° 38, pp. 694-696
16 juin 1950.

La malade Mme P..., 24 ans est admise le 20 septembre 1949 à la clinique neurologique de la Salpêtrière avec diagnostic de crises d'hypoglycémie. Les premiers troubles sont apparus après un accouchement, au moment de l'interruption volontaire de la montrée laiteuse.

L'accouchement normal a eu lieu le 6 février 1949 après une grossesse sans histoire.

.../

Les accidents, d'abord légers, consistent en une impression vertigineuse apparaissant le matin vers 6h, disparaissant dès que la malade s'alimente. Ils deviennent vite plus impressionnants et le 27 mars 1949, la malade est transportée d'urgence à l'hôpital St Antoine dans un coma où elle était tombée le matin à jeun, celui-ci dure 4h et s'accompagne, en dépit du traitement hyper-sucré, d'une hémiplegie droite, avec aphasie. Les deux jours suivants de nouveaux épisodes comateux se produisent. Elle quitte l'hôpital le 14 avril, absorbant, par nécessité, des quantités impressionnantes de sucre. Celles-ci évitent la réapparition de nouveaux accidents comateux, mais les malaises fréquents avec sueurs et agitation contraignent la malade à augmenter les doses et à se réveiller plusieurs fois la nuit. Ces troubles durent depuis 6 mois quand elle est adressée à la Salpêtrière.

A l'examen d'entrée, cette jeune femme présente les apparences d'une santé floride, avec même un certain embonpoint.

Il n'existe aucun trouble endocrinien. Le retour des couches s'est effectué normalement.

Dès le lendemain une crise se manifeste : la malade pâle, couverte de sueurs, se plaint d'un malaise intense avec céphalée. Elle est en proie à une agitation avec refus d'examen, telle qu'elle est prise pour une pithiatique, et que l'interne de garde lui refuse par deux fois son sérum glucosé. Les réflexes sont vifs. Il n'existe pas de signe de Babinski. La glycémie est alors à 0,52. Une injection I.V. de sérum glucosé fait tout rentrer dans l'ordre.

Des crises analogues vont se reproduire fréquemment, en particulier, chaque fois qu'on laisse la malade à jeun pour examens. La glycémie s'abaisse jusqu'à 0,45.

Les courbes d'hyperglycémie provoquée montrent des traits parallèles à ceux des sujets normaux, mais sous-dénivellés.

Il existe une très importante différence artério-veineuse, témoignant d'une utilisation tissulaire du glucose exagérée.

L'épreuve d'hypoglycémie insulinique n'a pas été pratiquée, en égard au taux très bas de la glycémie à jeun.

L'épreuve à la secrétine purifiée (Dr Bolgert) montre :

- une quantité normale de suc pancréatique
- une activité tryptique moyenne normale (9,6)
- une activité lipasique moyenne effondrée (13)

traduisant une atteinte de la sécrétion externe du pancréas, affirmant l'altération de cette glande.

Par contre l'examen radiologique du cadre duodénal s'avère normal.

.../

Un état fébril inexpliqué fait découvrir une tuberculose pulmonaire sous-claviculaire droite. V.S.: 8I, II8, I46. Veines résorcine : 99. Bien que la preuve bactériologique ne soit pas apportée, un traitement par streptomycine est institué qui fait redescendre en 8 jours la température entre 37°5 et 38, et amène la quasi disparition de l'image parenchymateuse en deux mois, en même temps que la V.S. passe à 23, 49, II2.

L'intervention chirurgicale est alors décidée et pratiquée le 14 décembre 1949 (Pr Leger). - Incision transversale. On tombe sur un magma d'adhérences avec des granulations tuberculeuses. On ouvre l'arrière-cavité qui est relativement libre. Il existe sur la face antérieure du pancréas 3 vaisseaux verticaux, blanchâtres, qui ressemblent à des lymphatiques engorgés, et, à la jonction du corps et de la queue, une tumeur de la taille d'une grosse cerise, de coloration rouge, vineux, ecchymotique. Cette tumeur est enchâssée dans la face antérieure du pancréas. On l'excise au bistouri électrique, ce qui entraîne une hémorragie importante. Hémostase aux clips, par coagulation, par deux pinces laissées à demeure et une mèche. Fermeture de la paroi.

Durant l'intervention la malade reçoit : d'abord 40 cm³ de sérum glucosé à 30p. 100, puis 2 litres à 15p. 100. La glycémie est à 2,70. A la fin de l'intervention elle atteint 3,80. Deux heures plus tard, elle est à 2grs. A la douzième heure 1,60. Elle va alors descendre tout doucement, malgré le jeûne de la malade, pour atteindre 1,15 deux jours plus tard.

Jusqu'à la reprise de l'alimentation, des traces de corps cétoniques apparaissant dans les urines, alors que jamais il n'en fut trouvé auparavant.

La dose de streptomycine est portée à 2grs le jour de l'opération et maintenue à ce taux les jours suivants. Le 16 décembre, survient une élévation thermique à 40°2, on adjoint 1 million d'unités de pénicilline, dose qui sera poursuivie jusqu'au 27. Dès le 24 décembre la température est normale.

La malade quitte le Service le 11 février 1950 guérie de son hypoglycémie et, semble-t-il, de la tuberculose, mais avec une V.S. encore un peu accélérée, qui deviendra normale en avril.

Depuis, avec un recul de 10 ans la malade n'a plus présenté de crises hypoglycémiques. Après une grossesse et un accouchement normaux il y a 4 ans, elle a fait une récurrence de sa tuberculose pulmonaire. Actuellement, après un 3-ème accouchement et une grossesse sans incident, elle se porte parfaitement bien.

L'examen histologique de la lésion pancréatique a été pratiquée par Ivan Bertrand. Le nodule prélevé est fixé dans le liquide de Bouin. Sur les coupes à la paraffine sont pratiquées diverses colorations : hématoxyline-éosine, trichrome de Masson, mucicarmine, et surtout la technique d'Heidenhain-Azan, si précieuse dans toutes les recherches d'histologie pancréatique.

.../

On constate d'abord que le prélèvement déborde largement le nodule tumoral et comprend une part notable de tissu pancréatique. Celui-ci montre d'importantes modifications insulaires. Le nombre des îlots de Langerhans est certainement beaucoup plus élevé que normalement (polynésie), sans que l'on puisse donner des chiffres précis en raison de la grande variabilité de leur répartition topographique. Ils sont souvent d'un calibre considérable, dépassant largement 200 microns. Cette macronésie est particulièrement accentuée à proximité immédiate du néoplasme. Quel que soit le mode d'évaluation envisagé pour apprécier l'activité endocrine de cette portion pancréatique (îlots sains néoformés, calibre des îlots, vascularisation, etc...), on doit reconnaître un accroissement considérable de l'activité insulaire. Signalons pourtant que nous n'avons trouvé aucune forme de transition entre les îlots les plus volumineux et certains lobules tumoraux, excentriques et intra-glandulaires. On ne saurait donc affirmer que la tumeur se développe aux dépens de nodules hypertrophiques insulaires. Si l'on peut être tenté, au point de vue logique, de considérer l'adénome comme l'aboutissant d'une hyperplasie, nous devons reconnaître que, dans ce cas, les deux processus paraissent entièrement indépendants.

Dans l'ensemble, la tumeur paraît bien limitée par une capsule conjonctive mince, de structure lamellaire, et dépourvue de toute infiltration calcaire. En quelques points, cependant, il n'existe aucune séparation nette entre les acini glandulaires et les formations tumorales. Enfin, nous avons signalé l'existence de minuscules nodules néoplasiques aberrants, en plein tissu pancréatique. Après identification histologique, la tumeur véritable se trouve légèrement plus petite qu'il n'avait semblé au moment de l'intervention ; elle est grossièrement ovoïde et mesure 10 x 5 mm, suivant ses principaux axes.

Examinée au faible grossissement, la tumeur proprement dite présente deux caractères essentiels : elle renferme une proportion considérable de tissus fibreux et apparaît criblée d'une multitude de cavités. Il en résulte une structure fibro-spongieuse bien spéciale.

La trame conjonctive représente approximativement la moitié du volume tumoral. Elle est constituée par d'épaisses fibres collagènes, intensément colorées en bleu sur les préparations trichromiques de Masson. Les cellules conjonctives fines sont peu abondantes ; par contre, de nombreux capillaires, réduits à leur endothélium, ainsi que des vaisseaux plus importants irriguent largement le néoplasme.

Les cellules tumorales sont de volumineux éléments polyédriques à limites généralement nettes. Leur protoplasme clair apparaît homogène ou finement poussiéreux en tout cas entièrement dépourvu de granulations ; il est faiblement chromophile et se colore en gris clair avec la technique d'Heidenhain-Azan. La dimension moyenne de ces éléments dépasse notablement celle des cellules B de l'îlot Langerhansien normal. Nous n'avons, d'ailleurs, pas retrouvé, dans la tumeur actuelle, la teinte gris jaune qui caractérise normalement les cellules B sur les préparations à l'Azan. C'est donc d'une manière assez arbitraire que l'on pourrait risquer une telle assimilation,

.../

et nous sommes à ce point de vue entièrement d'accord avec O'Leary. D'ailleurs, les noyaux, eux, aussi volumineux et polymorphes, diffèrent notablement des petits noyaux sphériques des cellules B. Ovoïdes, fusiformes ou piriformes, ils sont généralement pourvus d'un ou deux nucléoles et présentent un riche semis de granulations chromatiques.

Les éléments néoplasiques constituent des travées minces et irrégulières, circulant à l'intérieur du stroma fibreux et nettement en rapport avec les vaisseaux, qui se trouvent même parfois englobés. Néanmoins, les éléments néoplasiques ne conservent pas toujours une polarisation strictement vasculaire. En bien des points, de véritables acini se trouvent constitués, offrant une cavité centrale à contour irrégulier et polycyclique. De fréquentes hémorragies remplissent ces acini et pourraient faire croire à l'existence d'un tissu angiomateux ; en réalité, elles sont dues uniquement à l'intervention chirurgicale.

Une coloration au muci-carmin révèle, intimement mêlées aux éléments néoplasiques quelques rares cellules chargées de mucus disposées en formations tubulées, rappelant de très près les conduits excréteurs pancréatiques et les segments intermédiaires de Boll. Cette constatation nous paraît importante, car elle démontre indiscutablement dans le processus néoplasique l'existence d'une composante glandulaire.

Si l'on tient compte, en outre, de la double polarisation évidente de la majorité des éléments néoplasiques, l'origine de la tumeur actuelle peut être attribuée avec quelque vraisemblance à une hyperplasie, combinée à une déviation insulaire, des cellules centro-acineuses et des segments intermédiaires de Boll.

Malgré le polymorphisme nucléaire, l'absence de mitoses et l'encapsulement du néoplasme permettent de conclure à une formation bénigne. Le terme consacré d'adénome langerhansien n'a, en l'espèce, qu'une valeur approximative et ne tient pas compte d'une histogénèse certainement fort complexe.

Commentaires :

Il faut souligner dans cette observation :

- Le caractère souvent trompeur des manifestations cliniques, en dehors du coma, pouvant évoquer une psychose ;
- L'allure aigüe de la tuberculose pulmonaire, pleurale, péritonéale, résistant à la streptomycine tant que persiste l'hypoglycémie, et s'améliorant instantanément dès que l'adénome langerhansien est enlevé ;
- L'intérêt diagnostique d'une exploration simultanée du métabolisme glucidique et des fonctions exocrines du pancréas.

--:--:--:--:--:--

.../

Les résultats des exérèses des adénomes sont assez constants.

- La mortalité, bien qu'encore relativement élevée, semble s'abaisser avec les progrès de la technique. C'est ainsi que :

- Aird notait une mortalité de 13 %,
- Howard 9,5 % dans les énucléations et 8,3 % dans les pancréatectomies ;
- Breidahl 8 % de mortalité : 4/48 (8,33 %) des exérèses locales, 1/26 (3,8 %) des pancréatectomies partielles, 1/3 des pancréatectomies totales.
- Enfin Marshall, mais sur une courte série (19 cas), 4,2% de mortalité opératoire et 5, 3% de mortalité globale.

- Des complications peuvent émailler les suites post-opératoires :

- les fistules, plus fréquentes avec le catgut qu'avec la soie 20/48 exérèses (Brendahl), taries en 10 à 15 jours exceptionnellement en plusieurs semaines.
- la pancréatite aiguë est rare, nous en avons trouvé 4 cas aigus (dont 2 de Breidahl et un de Van Buchem et Eerland suivis de mort) et un cas subaigu (Thomeret).
- quant à l'hyperglycémie post-opératoire, elle est quasi constante, mais mérite rarement le nom de complication.

Elle n'excède pas en règle 15 jours (sauf dans les pancréatectomies totales). Breidahl l'a observé dans 36 % des exérèses locales 17/48 dans 58 % des pancréatectomies partielles (15/26), ce qui est paradoxal puisque les dernières enlèvent plus de cellules A.

4 sur 150 des malades relevés par Aird restèrent diabétiques.

- La guérison est obtenue dans la très grosse majorité des cas opérés. Howard note une guérison de 79,6 % des malades opérés, soit 87 % des survivants.

Breidahl indique une guérison de 87,1 % (56/69) des adénomes enlevés survivant à l'intervention soit 80 % de guérison globale.

- La récurrence de l'adénome est extrêmement rare. Breidahl l'a observé 3 fois sur ses 69 adénomes (4,3 %) ; Marshall une fois sur 17 cas (5,8 %) (aucune récurrence dans les 9 adénomes suspects) ; Engelhard et Kooreman un cas (après 13 ans de guérison).

Ils ont tous guéri par réintervention.

.../

Quant aux résultats des pancréatectomies totales, il ne peuvent être synthétisés, vu le trop petit nombre de cas.

Cependant il faut signaler que Becker et Nusselt ont noté la récurrence d'accidents hypoglycémiques après pancréatectomie totale. Il faut dès lors admettre que ceux-ci étaient dus soit à un adénome aberrant, soit à une hypoglycémie extrapancréatique.

Les séquelles. - Elles sont fonction du retard apporté à l'intervention. Howard note 4 cas de persistance des atteintes nerveuses sur 153 cas. Bredahl compte 2 hémiparésies résiduelles et 6 détériorations mentales sur les 76 adénomes opérés.

POUR CONCLURE. - On peut dire que seul le traitement chirurgical est susceptible d'amener la guérison des hypoglycémies par adénomes langerhansiens. Mais celui-ci est parfois fort délicat lorsque l'exploration ne découvre pas la tumeur. L'attitude la meilleure est alors de pratiquer une pancréatectomie coporéo-caudale, dont on examinera immédiatement la pièce. Si la tumeur y est découverte, on refermera la paroi avec la quasi certitude d'avoir guéri le malade. Si celle-ci n'est pas découverte, l'examen histologique extemporané s'efforcera de guider la main de l'opérateur. Seuls des arguments très solides en faveur d'un adénome permettront de pratiquer une pancréatectomie totale immédiate. Sinon il est évidemment plus sage de s'en tenir à la résection partielle jusqu'à plus ample information. Ainsi seront évitées les désagréables récurrences des accidents hypoglycémiques après pancréatectomie totale.

--:--:--:--:--:--:--:--:--:--

- C O N C L U S I O N S -
= = = = =

Les adénomes langerhansiens du pancréas sont rares, sans être exceptionnels. Leur gravité est fonction du retard apporté à leur diagnostic. En effet, si l'évolution se prolonge, des séquelles neuro-psychiatriques peuvent apparaître, ainsi qu'une obésité entravant et aggravant considérablement l'intervention.

Le diagnostic en est à la fois difficile et très facile. Difficile, il l'est par l'extrême variabilité de la symptomatologie d'un malade à l'autre. Facile, il l'est par la constatation habituelle lors des accidents d'un taux anormalement bas de la glycémie. Il suffit donc de prendre l'habitude de demander systématiquement cet examen devant tout trouble neuro-psychique. Il est vrai toutefois que l'adénome langerhansien ne représente pas la cause unique des hypoglycémies spontanées. Cependant si aucune autre étiologie n'est retenue, si un essai de traitement médical s'avère inefficace, enfin si les accidents sont graves et prolongés, la suspicion d'adénome devient très forte, du moins celle de lésion organique du pancréas.

Aussi ne faut-il pas hésiter à pratiquer une coeliotomie exploratrice. Les progrès de l'anesthésie et de la technique chirurgicale rendent celle-ci moins dangereuse qu'une expectative de longue durée. Si cette exploration révèle la tumeur, le problème est facile. Il n'en est pas de même si elle est négative. L'opportunité d'une pancréatectomie gauche, dite de réduction, est alors reconnue par la plupart des auteurs. Mais elle doit être large donnant le maximum de chance d'emporter un adénome passé inaperçu ou aussi de diminuer le volume d'une glande frappée d'adénomatose langerhansienne. Nous avons vu au traitement que penser de pancréatectomies totales d'emblée. Par contre, en cas de persistance des troubles, elle doit être effectuée dès la deuxième intervention, si l'on ne veut pas être contraint à des interventions itératives, lorsque l'étude histologique de la pièce de pancréatectomie gauche a permis d'étayer avec quasi certitude le diagnostic d'adénome.

-:-:-:-:-

- | | | |
|--|---|---|
| AIRD | Island tumors of pancreas | XIII congrès de la Soc. civ. de chir. New Orleans 10-16 oct. 1949, p. 401 |
| ALBEAUX-FERNET M. | Adénomes langerhansiens | Encyclo. med. chir. Pancréas 2 1952, 2503 B 10 |
| BARRIS R.W. | Adenoma associated with neuro muscular disorders | Ann. Int. Med., Jan. 1953, 38, 124 |
| BAYER J.M. | Beitrag zur Histologie und Histogenese der Inselzell-
-geschwulste | Arch. Path. Anat., 1954, 325, 327-32 |
| BECKER W.H. | Effet de l'hyperinsulinisme sur les îlots de Langerhans | Arch. Klin. Chir., 1953, 275, 337 |
| BECKER W.H. | Indication de la pancréatec-
tomie ou de la resection du
pancréas quand un adénome
insulaire ne peut être trouvé | Arch. Klin. Chir., 1952-53, 273, 699 |
| BECKER W.H. et NUSSELT | Über einige bemerkens-
werte Beobachtungen beim
Hyperinsulinismus | Deutsche Med. Wehrusche, Dec. 1951, 76, 1613 |
| BENSLEY R.R. | Studies on the pancreas of
guinea pig | Am. J. Anat., 1911-12, 12, 297 |
| BERGERON | Hyperinsulinisme et adénome
pancréatique | Thèse Nancy 1943 |
| BERNARD J.C., MORAS P., MENIN Y. et JOUANY J.M. | Bull. mem. Soc. Hop. Paris,
Essai de dosage des corps hypo
et hyperglycémiant dans le
sang d'un sujet atteint d'insu-
linisme malin | 1956, 31, 1083 |
| BERNARD J.C., BERTEIN J., DION R. et DELPLANQUE J. | Un cas d'insulome malin - étude
des facteurs déterminant des
comas | Bull. mem. Soc. Hop. Paris,
1956, 31 |
| BERNHARDT F. von, | Erkennung und Behandlung des
Hyperinsulinismus | Deutsche Med. Wschr., 1949, 74,
1048 |
| BICKEL G., MOZER J.J. et JUNET R. | Diabète avec dénutrition
grave : disparition de la
glycosurie et atténuation de
l'hypoglycémie à la suite du
développement d'un carcinom
insulaire du P. | Bull. Mem. Soc. Hop. Paris,
1935, 51, 12-25 |

- BIELSCHOWSKY F. Zur Klinik und Pathologie der spontanhypoglykämie Klin. Wchnschr. 1932, II, 1492-4
- BLACK Ko, HOSFORD J.P., CORBETT R.S. et ALDREN TURNER J.W., Brit. Med. J. 1954, I., 55
Spontaneous hypoglycemia due to isletal adenom
- BOUDIN G., BERTRAND I., LEGER L., CASTAIGNE P., et SABOURAUD O. Presse Med, 14 juin 1950, 38, 694-96
Hyperinsulinisme par adénome des îlots de Langerhans
- BOUDIN, G. CASTAIGNE P. et SABOURAUD O., Bul. Mem. Soc. Hop. Paris, mai 1950, 66
Hyperinsulinie par adénome langerhansien. Considération sur le mécanisme physiopathologique de l'hypoglycémie n° 17-18, 837
- BOUDIN G., LEGER L., CANIVET J., LAURAS A. et LABET R. Bull. Mem. Soc. Hop. Paris, Dec. 1959, 30-31, 1001-10
Adénome langerhansien révéla par une encéphalopathie hypoglycémique
- BOUDINGG., LAURAS A. et LABET R. Presse med., 13 fev. 1960, 68 n° 8, 270
Les encéphalopathies des hypoglycémies spontanées (revue analytique de 37 cas à propos d'une observation personnelle) Presse med., 20 fev. 1960, 68 n° 9, 321
- BREIDAHL H.D., PRIESTLEY J.T. et RYNEARSON E.H. Ann. Surg. 1955, 142, N° 4, 698-708
Hyperinsulinism-surgical aspect and result
Clinical aspects of hyperinsulinism JAMA, 1956, 198, 204
- BROCQ et POILLEUX, Deux hypoglycémies fonctionnelles Mem. Acad. Chir. 17 nov. 1948, 74 n° 30, 697-702
- BROCQ P., GARCIN R., GUEULETTE, FEYEL P. et GOLEWSKI S. Mem. Acad. Chir., 1958, 74 n° 30, 948
Hypoglycémie par adénome langerhansien
- BROCQ P. et VERNE J. Etude cytologique de 5 pièces opératoires concernant des cas d'hypoglycémie pancréatique Mém. Acad. Chir., 1952, 78, n° 20, 585
Essai de classification des hypoglycémies d'origine pancréatique Presse med., Dec. 1954, 52 n° 86, 1770
- BROWN G. Surgery of hyperinsulinism Austral et New Zealand j. Surg., 1956, 25, 198
- BROWN Ch., NEVILLE WE et HAZARD J.B. Islet adenoma, without hypo-glycemia, Surgery, 1950, 27, 616
causing duodenal obstruction
- BRUNSCHWIG A., Surgery of pancreatic tumors The cv. Mosby Co. St Louis 1942
- BRUNSCHWIG A. et ALLEN J.G., Specific action of Allotat upon pancreatic islet cells and convoluted troubles of kidney Cancer Research, 1955, 4, 45-54

- BUCHNER Insalzelle adenom des Pankreas mit hypoglykämie bei Diabetes Klin Wehnschr., 1932, II, 1494-96
- CAMPBELL W.R., GRAHAM R.E. et ROBINSON W.L. Islet cells tumors of the pancreas Am. J. med. Sci. 1939, 198, 445
- CARR A.D., PARKER R., GROVE E., FISCHER A.O. et LARIMORE J.W., Hyperinsulinism from B-cell adenoma of the pancreas JAMA 1931, 96, 1963-7
- CATTEL R.B. et WARREN K.W. , Surgery of the Pancreas Chap. 7 Philadelphia, 1953 ed. WB Saunders et Co
- CONN J.W. Diabete Melitus and hyperinsulism is there common pathogenesis ? Diagnosis and Menagement of spontaneous hypoglycemia Proc. Am. Diabetes A 1946, 5, 79-96
JAMA 1947, 134, p.130
- CONN J.W. et SELTZER H.S., Spontaneous hypoglycemia Am. J. med. sept. 1935, n° 19 460-78
- CRAIN E.L. et THORN G.W. Functionning pancreatic islet cell adenomas ; a review of litterature and presentation of 2 new differential tests Medecine 1949, n°28, 427
- CRAIN E.L. Jr, THORN G.W. et MOORE F., Acromegaly with coexisting insulomas ; a case report Proc. Am. Diabetes 1949, 9, 373
- CUNNINGHAM L., HAWE P. et EVANS R.W., Islet cell tumor of the Pancreas with unusual clinicopathological features Brit. J. Surg. 1952, 39, 319
- DE CASTRO et BRZEZICKI P., Etude électro encéphalographique des hypoglycémies dues à un adénome des îlots de Langerhans Rev. Iber. endo. 1954, I, 638
- DECHAUME D., VACHON A., BLONDET P., SCHOTT B. et BUFFARD P., Grande hypoglycémie par adénome pancréatique Lyon Chir., 1948, II p. 20
- DEIMEL B. et BRANDENBURG W., Pathologie de l'hyperinsulinisme pernicieux Deutsch Arch. Klin. Med. 1951-52, 199, 229
- DE PEYSTER F.A. et GILCHRIST R.K., Clinical respons of spontaneous hypoglycemia to dietary and drug therapy JAMA juil. 1954, 255, 884
- DONALDSON R.M., von ELGEN P.R. et DWIGHT E.W., Gastric hypersecretion, peptic ulceration and islet cell tumors of the Pancreas New England J. of Med. 1957, 257, n° 20, 965
- DUBREUIL G. et ANDERODIAS J., Ilots de Langerhans chez un nouveau-né issu d'une mère glucosurique Comp. Rend. Soc.Biol. 1920, 83, 1490

- EISEMAN B. et MAYNARD R.M., A non insulin producing islet cell adenoma associated with progressive peptic ulceration (Zollinger-Ellison syndrome) Gastroenterology, 1956, 31, 296-304
- ELLISON E.H. Ulcerogenic tumors Surgery 1956, 40, 147-170
- ENGELHARDT J. et KOOREMAN P.J., Pancreatogenic hypoglycemia Arch. Chir. Neerl. 1957, 9 n° I, 89-95
- ESKEHUND V. Insulomas Acta Path.microb. Scandinav., Août 1951, 29, 426
Livengstone Ltd
Edimburg and
London 1956
- EVANS R.W. Histological appearance of tumors
- FELDMAN M., WEINBERG T. et FELDMAN M., Islet cell tumors Am. J. Gastroenter., 1954, 22, 320
- FERNER H. Zur cytologic und inkretorischen Funktion der Inseladenome Arch. Path. Anat. 1951, 320, 277

Das Inselsystem des Pankreas Georg Thieme Verlag
Stuttgart, 1952
- FERNER H. et STOECKENING W., Cytogenese du systeme insulaire chez l'homme Ztschr. - Zellforsch. wike Anat. (Abt A) 1950, 35, 147-175
- FEYRTER F. Uber das Inselorgan des Menschen Erg. Path. 1943, 36, p. 3
- FONTAINE R., WEILL J. et MANDEL P. Contribution à la chirurgie du pancréas endocrine à propos de deux cas d'hyperinsulinie, traités l'un par pancréatectomie subtotale, l'autre par l'ablation de 3 tumeurs langerhansiennes Bull. Med. 17 nov. 1950, n° I p. I - 6
- FORSALL I., RICKHAM P.P. et HALL E.G., An unusual islet cell tumor of the Pancreas Brit. J. Surg. sept. 1952, 40, 131
- FORTY F. et BARRET G.M., Peptic ulceration of the third part of duodenum, associated with islet celle tumors of the pancreas Brit. J. Surg. juil. 1952, 40, 60 - 66
- FRANTZ V.K. Tumors of islet cells with hyperinsulinism, benign, malignant and questionnable Ann. Surg. 1940, 112, 161-176

Adenomatosis of islet cells with hyperinsulinism Ann. Surg. 1944, 119, 824

Tumors of the pancreas Armed forces Inst. of Pathology

- GERSTEL G. Wuber multiple tumoren der Drüsen Frankf.Ztschr.f.
mit innerer Sekretion bei einem Akromegalem Path., 1938, 52,
485
- GILBERT-DREYFUS, LEGER L., ZARA, AZERAD et ALEXANDRE, Bull. mem. Soc.
A propos d'un cas d'adénome langerhansien Hop. Paris 1952,
non fonctionnel - Aspect de la pancréato- n° 30-31, II43-44
graphie
- GILLOT R. Les hypoglycemies par adenomatose diffuse. Thèse Paris 1959
A propos de 4 cas opérés
- GITTLER R.D., ZUCKER G., EISINGER R. et STOLLER N., New England J.
Amelioration fof diabete mellitus by an med. 1958, 258
Insulinoma n° 19, 932-35
- GOOD L.P. The origin and growth of an adenoma of Surgery 1945, 18,
the islands of Langerhans 159 Gastroenterol.
1947, 9, 409
- GRAHAM E.A. et HARTMAN A.F., Subtotal resection of the Surg. Gyn. Obst.
pancreas for hypoglycemia 1934, 59, 474
- GRIMOUD Hypoglycémie grave par adénome Mem. Acad. Chir.
langerhansien 5 juin 57, 83
n° 17-18, p.549-53
- HAARSTAD J. Hormone producing insuloma in diabetes Acta. med.scand.
mellitus 1957, 159 n° 3,
1247
- HARRIS Hyperinsulinism and dysinsulinism JAMA 1924, 83, 729
- HEDON L., LOUBATIERES A. Effets de l'insuline protamine Comp. rend. Soc.
Zinc comparé à ceux de l'insuline Biol. Paris 1938,
ordinaire chez le chien dépancréaté 128, 726
- HELLSTROM Some observations based on 6 cases of Acta chir.Scandina.
hyperinsulinism treated operatively 1952, 103, 120-130
- HENSLER L. et HARTMANN H. Diabete mellitus kompensiert Schweiz med.
durch B Zelladenome das Pankreas Wchnschr 1956,
86, 630
- HERMANN S.F. et GIUS J.A., Hyperinsulinisme associé à JAMA 24 avril 1937,
une tumeur calcifiée-traitement 1402
chirurgical
- HOWARD J.M., MOSS N.H. et RHOADS J.E., Int. Abst. Surg.
Collective review : hyperinsulinism and 1950, 90, 417
islet tumors of the pancreas
- (*)
HULTQUIST G.T. On the occurence of s.c. silver cells Gastroenterology,
in islet tumors and in the pancreas in 1946, 71, 193
cases of islet tumors

- ISAJI M. Über Inselzadenome und inselzell- Krankf. Zschr f. Path.
carcinome des Bauchspeicheldrüse 1939, 53, 178
- JANOWITZ H.D. et CROHN B.B. Hyperinsulinism and duodenal ulcer : Gastroenterology 1951,
a rare clinical combinaison 17, 578
- JIRASEK A.J., POSTRANECKY O. et HERNER K. Opération de l'hyperinsulinisme avec Mém. Acad. Chir. 1936,
hypoglycémie causée par un adénome 62, 592
des flots de Langerhans. Guérison
- JIRASEK A. J. et POSTRANECKY O. Un cas d'adénome des flots de Langerhans Presse méd. 1938, 46
diagnostic, opération, guérison n° 34, 671
- KATSCH G. Regulation processus in pericious Acta. neuro. veget. 1954,
hyperinsulinsm 9, II8
- KELLY J.D.C. Diagnostic of islet cell tumors Lancet 1956, I, 668
- LAGUESSE E. Sur la formation des flots de Comp. rend. Soc. Biol.
Langerhans dans le pancréas 1893, 5, 819
- LAIDLAW G.F. Nesidioblastoma, the islet cell Am. J. Path. 1938,
tumor of the pancreas 14, 125
- LANGERHANS P. Beitrage zur mikroskopischen Anatomie Lange Berlin 1869
des Bauchspeicheldrüse
- LEGER L. et PILLOT A. Etude de la formule cellulaire des Presse méd. 1955, 63,
flots de Langerhans dans la chirurgie n° 66, 1353-55
des états hypoglycémiques à propos
de 2 cas personnels.
- LEGER L., DUPUY R. et HARTMAN L. Pancréatectomie gauche pour lithiase Bull. mens. Soc. Med.
associée à un adénofibrome des flots Hop. Paris, 1953, 69,
de Langerhans 525
- LEGER L. et BREHANT J. Chirurgie du pancréas Monographies chirur-
gicales Masson éd. 1956.
- LEGER L. et CAZES B. Hypersecrétion gastrique, ulcère Presse Méd. 1958, 66
digestif, tumeur langerhansienne n° 42, 958
non insulogène. Syndrome de Zollinger
et Ellison
- LOPEZ-KRUGER R. et DOCKERTY M.B. Tumors of the islets of Langerhans Surg. Gyn. obst. 1947
85, 495
- MAC CALLUM W.G. Hypertrophy of the islands of Am. J. Surg. 1937,
Langerhans in Diabetes Mellitus

- MAC GREGOR Gastro-jejunocolic fistula with associated islet cell tumors of the Pancreas Am. J. Surg. 1958, 96, n° 1, 98-101
- MAC QUARRIE I. Idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants; clinical significance of progrome and treatment A.M.A. Am. J. Dis. Child. 1954, 87, 399-423
- MAMANAY H. Case of hyperinsulinism J. Maine M.A. avril 1951, 42, 113-116
- MAILLET P. Le traitement chirurgical de l'hyperinsulinisme Thèse Lyon 1943
- MAILLET-GUY P. et MAILLET P. Hypoglycémies spontanées. Le traitement chirurgical del'hyperinsulinisme Médecine et Chirurgie 1944 Masson et Cie éd.
- MARSCHALL S.F. Islet cell tumors of the pancreas producing hypoglycemia Surg. clin. N. Am. Avril 1958, 38 n° 2 775-84
- MARTIN J. F., PLAUCHU M. et FEROLDI J. Les adénomes langarhansiens du pancréas J. de Méd. de Lyon, 1951, 32, 173
- MAYNARD E.P. et POINT W.W. Steatorrhee associated with ulcerogenic tumor of the pancreas Am. J. Méd. 1958, 25, 456-459
- MERCER A.H., POLLARD R.J. et OWEN C.I. Two cases of islet cell adenomas in known diabetes mellitus Grau Hosp. Bull. (Détroit) 1957, 35, n° 2, 137-147
- MOLDAWER M.P., MARDI G.L. et RAKER I.W. Concomitance of multiple adenomas of the parathyroids and pancreatic islets with tumor of the pituitary : a syndrome with familial incidence Am. J. Méd. Sci. 1954, 228, 190

- MORSE M.E. Two adenomata of the Islands of Langerhans J.A.M.A. 1908, 51, 1075
- MULDER Q.W., BASTRON J.A. et LAMBERT E.H. Hyperinsulinic neuropathy Neurology 1956, 6, 627-35
- NATALI C. Sugli adenomi insulari del pancreas Tumori 1928, 14, 244
- NEREMBERG S.T. Microscopic recognition of active islet cell tumors of the pancreas in man Am. J. Clin. Path. 1954, 24, 27
- NICHOLLS A.G. Simple adenoma of the pancreas arising from an islet of Langerhans J. Med. Res. 1902, 8, 385
- OBERHELMAN H.A., NELSEN T.S. et DRAGSTEDT L.R. Peptic ulcer associated with tumore of the pancreas A.M.A Arch. Surg. 1958 77, 402-415
- O'LEARY J.L. and WOMACK N.A. Histology of adenoma of islets of Langerhans Arch. Path. 1934, 17, 291
- OSNES M. et THORSEN R.K. Cortisone and corticotrophin treatment in insuloma Acta med. Scandin. 1953, 145, 44
- Islet cell tumors with hyperinsulinism Acta chirurg. Scandin. 1953, 105, 227
- PAGES Contribution à l'étude des cellules claires de Feyrter Biol. méd. Paris 1956, 45 N° 4, 414-480
- PATELLANI E. Tumore delle isole pancreatiche a cellule A Chirurgia 1955, 10, 1
- PEYCELON R., BERNAY P., REPLUMAZ P. et LARBRE F. Hyperinsulinisme par adenome Langerhansien adenectomie - guérison Arch. mal. app. digest. 1955, 44, 1292
- PICCALUGA A. et DE MAURIZI M. I Tumori del pancreas endocrino-anatomia patologica et fistopatologica correlativa della sindrome ipoglicemica Cappeli ed. Rocca San Casciano nov. 1958
- PLANTA F. von, Nicht insulinproduzierende Inselzellgeschwulst des Pankreas und ulcus pepticum Schwerz med. Wschr. 1957, 87 n° 41, 1272
- PORTER M.R. et FRANTZ V.K. Tumors associated with hypoglycemia, pancreatic and extra pancreatic Am. J. Med. dec. 1956, 21, 944-961
- POTH E.J., MANHOFF L. et DE LOACH A.W. The relation of pancreatic secretion to peptic ulcer formation Surgery 1948, 24, 62
- POTH E.J. et FROM S.M., The relation of pancreatic secretion to peptic ulcer formation Gastroenterology 1950, 16, 490

- PRIEST W.M. et ALEXANDER M.K. Islet cell tumor of the pancreas with peptic ulceration, and hypocaliema Lancet 1957, 273, II45
- PRIESTLEY J.T., COMFORT N.W. et SPRAGUE R.G. Total Pancreatectomy for hyperinsulinism in islet cell Tumors Ann. Surg. USA 1949, 130 N° 2, 2II
- RAE M.V. et LEWIS R.L. Islet cell tumor in diabetes mellitus - Report of 2 cases Canad. M.A.J. 1957, 77, 69I-94
- RICHARDSON J.C. et HILL F.M. Neurologic diagnosis of islet cells adenoma with hyperinsulinism Neurology 1957, 7 N° II, 793
- RICHARDSON J.E. et RUSSEL Cerebral disaese to fonctionning islet cell tumors Lancet nov. 1952, 2, IO54
- ROSENDAHL G. Diabetes mellitus and hypoglicemia Acta med. Scandinav. 1927, 66, IOO-IO8
- ROUX M. ARSAC M., CHABOT J., ROUJEAU J. et VAYRE P. Cancer glandulaire et adénome langerhansien d'évolution concomitante Journ. de chir. Janv. 1959, 77, n° I, 40-49
- ROXBURGH R.C. Islet cell adenoma of pancreas in child aged 7 years Lancet 1954, I, IO57
- RUDLER J.C. et MARTIN E., Un cas d'insulome pancréatique Helvetica chir. Acta Dec. 1959 - p.4-93
- SAILER S. et ZINNINGER M. M., Massive islet cell tumor of the pancreas without hypoglycemia Surg. Gyn. Obst. 1946, 82, 30I
- SCHNEIDER H. Thèse Lausanne 1924
- SCHWARZHOFF E. Hyperinsulinisme et tumeurs des îlots de Langerhans Arch. Klin. Chir. 1952, 272, I36
- SENDRAIL M. - L'hyperinsulinie - Diagnostic des hypoglycémies chroniques et indications thérapeutiques Masson 1947
Revue du Praticien 1957, VII, n° 26, 2845
- SENDRAIL M. et BAZEX A., Critères cytologiques et activité fonctionnelle du pancréas endocrine Ann. Endocr. 1945, 6 N° 45, I77
- SENDRAIL M., GERAUD J., BAZEX A. et GLEIZES L. Sur l'étude cytologique du pancréas endocrine dans l'hyperinsulinie tumorale et dans l'hyperinsulinie fonctionnelle Bull. Acad. Nat. Med. 1957, 141 N° II-12, 244

- SENDRAIL M., GRIMAUD M. GERAUD J. BAZEX A. et GLEIZES L.
Les renseignements de l'étude cytologique dans pancréas insulaire dans la chirurgie des hypoglycémies chroniques
Rev. Int. Hepsitologie 1958, 8 N° I, 23-48
- SIGWALD J. Les hypoglycémies
Thèse Paris 1932
- SLOPER J.C. Small islet adenoma in Addison's disease
A.M.A. Arch. Path. 1954, 58, 294
- SSOBLEW C.W. - Über die Structur der Bauchspeicheldrüse unter gewissen pathologischen Bedingungen
Zentralbl. f. allg. Pathru. path. Anat. 1900, 2, 202
- Über dies Struma des Langerhans'schen Inseln der Bauchspeicheldrüse
Arch. f. path. Anat. u. Physiol. 1904, 177, 123
- STROM R. Case of peptic ulcer and insuloma
Acta chirg. Scandinav. 1952, 104, 252
- TERBRUGEN A. - Anatomische Befunde bei spontaner Hypoglykämie infolge multipler Pankreasinseladenome
Beitr. path. Anat. u. Allg. Path. 1931, 88, 37
- Untersuchungen über Inselapparat und Inseladenoma, insbesondere über die Zelltypen bei Diabetes mellitus und spontanhypoglykämie
Virch. Arch. 1948, 315, 407
- THOMERET G., DUBOST C. et DEUIL R., Guérison d'un hypoglycémie grave avec ablation d'un adénome pancréatique des îlots de Langerhans
Mém. Acad. Chir. 1958 84 N° 1-2-3, 61-67
- TRUKHAN E.E. Cas d'un adénome associé à un goitre endémique hyperthyroïdien
Probl. endokr. Moscou 1958, 4 N° I
- UNDERDAHL L.O., WOOLNER L.B. et BLACK B.M. Multiple endocrine adenomas ; report of 8 cases in which the parathyroids pituitary and pancreatic islets were involved
J. Chir. Endocrinol. 1953, 13, 20
- VAN BUCHEM F.S. et EERLAND C.D., Diagnosis and treatment of hyperinsulinism due to adenomata to islet of Langerhans
Arch. Clin. Need 1957 9, N° 4, 391
- VAN DER SAR H., BOSSCHIETER E. et HUGENHOLTZ M. et VAN DER HOBVEN, Spontaneous hypoglycemic attacks due to insulinoma in diabetic report on case
Docum. Med. Geogr. Trop. 1956, 8, 85-95

VERNE J.	Histophysiologie du pancréas endocrine des mammifères	Ive congrès d'endocrino. de langue française Paris 27.VI.57
VOSSSCHULTE	Problèmes chirurgicaux de l'hypoglycémie tumorale	Deutsch med. Wchnschr 1953, 78 N° 6, 185-190
WARREN S.	Adenoma of islands of Langerhans	Am. J. Path. 1926, 2, 335
WAUGH	Symposium in some aspects of surgery of endocrine glands ; islet-cell tumors of pancreas	S. Clin. North. Am. Août 1952, 32, 1079-86
WERMER	Genetic aspect of adenomatosis of endocrines glandes	Am. J. Med. 1954, 16, 363
WHIPPLE A.O.	Islet cell tumors of the pancreas	Canad. M.A.J. 1952, 66, 334
WHIPPLE A.O. et FRANTZ U.K.	Adenoma of islet cells with hyperinsulinism	Ann. Surg. 1935, 101, 1299
WILDER R.M., ALLAN F.N., POWER M.H. et ROBERTSON H.E.,	Carcinoma of the islands of the pancreas hyperinsulinism and hypoglycemia	J.A.M.A. 1927, 89, 348.
WILLEBRANDS A.F. et BROEN J.	- Determination of insulin in blood	J.A. advanc. inter. Med. 1954, 6, 331
	- Determination of serum insulin by rat diaphragm method, further observation in diabetic and non diabetic subjects and in hyperinsulinism	Diabetes 1956, 5, 378-382
ZAAIZER J.	Non fonctionning Ad. of P. with obstructive jaundice	Arc. Med. Neerland 1957, 9 N° 4, 405
ZHDANOV V.S.	Diabète chez un patient ayant une tumeur langerhansienne	Arkh. path. 1956, 18, N° 3, 92-93
ZOLLINGER R.M. et ELLISON E.H.	Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with alpha-cell tumors of the Pancreas	Ann. Surg. 1955, 142, 709

-:-:-:-:-

(x) - HOWLAND G., CAMPBELL W.R., MALTBY E.J. et ROBINSON W.L., J.A.M.A., 1929, 93, 674
Dysinsulinism : convulsion and coma due to islet cell tumor of the pancreas with operation and cure

VU :

LE DOYEN,

Signé : BINET

VU
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADEMIE DE PARIS

Le VICE-PRESIDENT du Conseil de
l'Université de Paris

Signé : illisible

